

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 60.

LE
GRAND MONONUCLEAIRE
DU SANG

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste COÏC

ÉLÈVE A L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Quimper (Finistère), le 2 février 1886.



LYON

IMPRIMERIES REUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

1910

LE
GRAND MONONUCLÉAIRE
DU SANG



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1910-1911. — N° 60.

LE
GRAND MONONUCLÉAIRE
DU SANG

—••••—
THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 19 Décembre 1910

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Auguste COÏC

ÉLÈVE À L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né à Quimper (Finistère), le 2 février 1886.



LYON

IMPRIMERIES RÉUNIES

8, RUE RACHAIS, 8

—
1910

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
COURMONT (J.) ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE, LÉPINE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements	{	BARD.
Clinique ophtalmologique		PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	{	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales		FABRE.
Clinique des maladies des enfants	{	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS.
Physique médicale	{	PIERRET.
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL.
Chimie organique et Toxicologie	{	POLLOSSON (A.).
Matière médicale et Botanique		CLUZET.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	{	HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie	{	BEAUVISAGE.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne	{	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT.
Anatomie pathologique	{	MORAT.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	{	COURMONT (P.).
Médecine légale		PAVIOT.
Hygiène	{	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique		ARLOING.
Pharmacologie	{	LACASSAGNE.
		COURMONT (J.)
		PIC.
		FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrégés
Propédeutique chirurgicale	BERARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSEAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	J. LEPINE.	NOGIER.	TAVERNIER.
REGAUD.	LESIEUR.	LATARJET.	CADE.
COMMANDEUR.	MARTIN (Et.).	BRETIN.	MOURIQUAND.
GAYET.	LAROYENNE.	LERICHE.	ARLOING (F.).
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	THEVENOT.	GUILLEMARD.
PATEL.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. J. COURMONT, Président; M. NICOLAS, Assesseur;
MM. REGAUD et CADE, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Je dédie ce travail en témoignage de
reconnaissance et de profonde affection.

A MON FRÈRE

A MES PARENTS — A MES AMIS

A Monsieur le Professeur J. COURMONT

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon.
Membre correspondant de l'Académie de médecine.
Médecin des Hôpitaux.
Chevalier de la Légion d'honneur.

Nous le prions d'agréer nos plus respectueux remerciements pour le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui en présidant notre thèse.

A Monsieur le Médecin-Major RIEUX

Répétiteur à l'Ecole du Service de Santé militaire.

L'idée première de cette thèse lui appartient; il nous a prodigué ses conseils au cours de l'élaboration de ce travail et son aide ne nous a jamais fait défaut. Nous l'en remercions sincèrement et nous le prions de vouloir bien accepter l'hommage de notre reconnaissance pour l'extrême bienveillance avec laquelle il nous a toujours accueilli et la sollicitude qu'il nous a témoignée en toutes circonstances pendant nos trois années d'école.

A MES MAITRES

de la Faculté de Médecine de Lyon
et de l'Ecole du Service de Santé militaire.

INTRODUCTION

Depuis les nombreux travaux qui ont été accomplis en France et à l'étranger, la question, autrefois si complexe de l'hématopoïèse commence à s'éclairer d'un jour réel et la plupart des hématologistes s'accordent, à l'heure actuelle, sur l'origine des diverses cellules sanguines.

Les travaux d'Ehrlich et de ses élèves ont permis d'élucider la genèse des polynucléaires granuleux, tout au moins celle des variétés neutrophiles et éosinophiles, quelque incertitude existant encore pour le groupe des polynucléaires à type de mastzellen.

Plus récemment, les travaux du professeur Pappenheim, de Berlin, ont puissamment contribué à éclairer l'origine et les rapports des différentes cellules lymphoïdes entre elles. Cependant, parmi ces derniers éléments, il existe une forme, le grand mononucléaire, sur laquelle l'accord est particulièrement loin d'être complet. Toutes les opinions ont été successivement émises sur l'origine de cette cellule; on l'a tour à tour rattachée à la série myéloïde, puis à la série lymphoïde; enfin, Patella lui attribue une origine endothéliale.

Cette incertitude au sujet du grand mononucléaire nous a incité à réunir, dans une étude d'ensemble, tout ce qui a trait à cette forme cellulaire spéciale et à tenter de mettre plus de clarté sur ce sujet jusqu'ici si confus.

A titre de revue générale et d'exposé historique, nous consacrerons notre premier chapitre à l'étude des divers éléments de la série blanche du sang et plus particulièrement à la genèse de ces cellules. Dans le chapitre II, nous étudierons la morphologie du grand mononucléaire, puis nous établirons, dans le chapitre III, sa proportion dans le sang normal et ses variations dans les divers états pathologiques. Nous exposerons, dans le chapitre IV, les diverses théories émises sur l'origine du grand mononucléaire et nous les ferons suivre des critiques qui ont permis à Pappenheim d'arriver à la conception qui nous semble actuellement la plus solidement établie. Enfin, nous terminerons ce travail par quelques considérations, dans le chapitre V, sur la physiologie du grand mononucléaire et son rôle de macrophage.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES GLOBULES BLANCS DU SANG ET LEUR GENÈSE

Avant de faire l'étude spéciale du grand mononucléaire, nous croyons utile de rappeler quelques notions générales sur les globules blancs et d'exposer sommairement les diverses théories qui ont été successivement émises sur leur genèse et celle des cellules lymphoïdes en particulier. Cet exposé historique, en grande partie emprunté à Pappenheim, nous permettra de mieux établir la place que doit occuper le grand mononucléaire à côté des lymphocytes et des granulocytes; il nous fera aussi mieux voir les relations qui existent entre les variétés cellulaires auxquelles on l'a successivement rattaché.

Si nous remontons à l'ancienne conception de Virchow, nous voyons que cet auteur avait divisé les globules blancs du sang normal en deux grandes variétés :

- 1° Les *lymphocytes* (caractérisés par leur petite taille, leur noyau unique et l'absence de granulations);
- 2° Les *leucocytes polynucléaires* (caractérisés par leur plus grande dimension, leur noyau polymorphe et la présence de granulations).

Pour Virchow, la cellule de petite taille évoluait vers la cellule de plus grande dimension, la cellule dépourvue

de granulations devenait granuleuse et à l'élément mononucléé faisait suite la forme polynucléée. Il en arrivait ainsi à déduire que les globules blancs se transformaient en leucocytes polynucléaires granuleux.

Nous devons donc considérer cette doctrine de Virchow, qui faisait dériver toutes les cellules sanguines d'un même élément, comme la première conception uniciste, que l'on peut représenter dans le schéma suivant :

Petit lymphocyte mononucléé.



Leucocyte polynucléaire granuleux.

Après Virchow, Ehrlich, en utilisant de nouveaux procédés de coloration, parmi lesquels il convient de citer le triacide, modifia cette donnée et, depuis cet auteur, on divise les globules blancs du sang en deux groupes principaux :

1° Celui des *granulocytes*, constitué par les leucocytes polynucléaires granuleux qui doivent leur unité à la présence dans leur protoplasma de granulations spécifiques; ils se divisent eux-mêmes en trois variétés : les *neutrophiles* ou *polynucléaires à grains ϵ* ; les *éosinophiles* ou *polynucléaires à grains α* ; et les *basophiles* ou *polynucléaires à grains γ* .

2° Celui des *agranulocytes* ou des mononucléaires lymphoïdes qui comprennent trois types différents :

- a) Les *petits lymphocytes*;
- b) Les *lymphocytes de grande taille*;
- c) Les *grands leucocytes mononucléaires*, appelés communément *grands mononucléaires*, auxquels il convient d'ajouter les types dits « *de transition* ».

Les deux premières formes sont caractérisées par un noyau rond, central, entouré d'une fine sertissure de protoplasma très basophile.

Les grands mononucléaires ont, au contraire, un noyau pâle, ovale, légèrement échancré, parfois lobé et polymorphe dans le type de transition; ce noyau est entouré d'un protoplasma abondant et légèrement basophile.

Ces différenciations cellulaires étaient uniquement basées sur des considérations morphologiques. Ehrlich fut amené bientôt, par ses recherches histologiques, à y ajouter des considérations histogénétiques. Selon cet auteur, il existe, en effet, chez l'homme et, tout au moins chez les mammifères, deux organes hématopoiétiques absolument distincts par leurs caractères histologiques et leurs fonctions génétiques :

1° L'*appareil ganglionnaire* ou tissu lymphoïde, destiné à produire les diverses cellules lymphoïdes;

2° L'*appareil médullaire* ou tissu myéloïde, qui donne naissance aux diverses variétés de polynucléaires granuleux.

Ainsi, pour Ehrlich, il ne peut exister aucune connexion entre les lymphocytes et les granulocytes, puisque ces deux groupes cellulaires proviennent de tissus qui diffèrent essentiellement par leurs caractères histologiques.

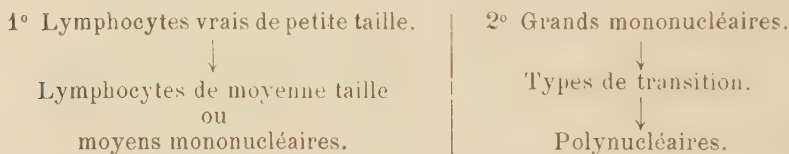
Pour Ehrlich, la rate, abstraction faite des corpuscules de Malpighi, qui constituent un organe lymphoïde, ne jouerait aucun rôle dans la formation des globules; ce serait uniquement un organe destiné à détruire les vieilles cellules sanguines devenues inaptés à leurs fonctions.

Quant aux *grands mononucléaires*, ce ne seraient ni des splénocytes (éléments d'origine splénique), ni des

lymphocytes, mais des cellules sans granulations, provenant de la moelle osseuse. De plus, pour Ehrlich, ces cellules seraient les ancêtres des polynucléaires dans le sang, où elles se transformeraient par l'intermédiaire des cellules dites de transition.

Comme on le voit, Ehrlich distingue deux grandes variétés de cellules : d'une part, les lymphocytes, issus du système lymphatique, et, d'autre part, les grands mononucléaires, nés aux dépens du système myéloïde, qui donnent eux-mêmes naissance aux polynucléaires.

Telle est, rapidement esquissée, cette théorie dualiste introduite en hématologie par Ehrlich; elle s'oppose, comme on le voit, à la conception uniciste de Virchow. On peut la représenter très simplement dans le schéma suivant :



Les travaux ultérieurs de Pappenheim montrèrent que les rapports précédemment établis entre les grands mononucléaires et les polynucléaires n'existaient pas et que, par suite, le nom de type de transition donné à la cellule à noyau lobé était absolument immérité. En effet, le protoplasma de ces éléments présente les mêmes caractères que celui des grands mononucléaires et diffère, au contraire, de celui des polynucléaires par l'absence de granulations. Il renferme seulement, quand on le colore par le Giemsa, des grains azurophiles qui, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, ne sont en aucune

façon spécifiques et diffèrent nettement des granulations des polynucléaires. Enfin, le noyau ne présente aucun rapport immédiat avec celui des polynucléaires. Au contraire, les types de transition ne diffèrent des grands mononucléaires que par l'étalement du protoplasma et la lobulation de leur noyau, c'est-à-dire par les caractères propres au vieillissement cellulaire.

Ces constatations permirent à Pappenheim de considérer les types de transition comme des formes de vieillissement des grands mononucléaires; il réunit ces deux formes cellulaires sous la dénomination commune de « lympholeucocyte », qui rappelle leur origine lymphoïde et leur aspect leucocytoïde, caractérisé par l'étalement du protoplasma et la lobulation du noyau. Pappenheim sépare ce nouveau groupe de celui des lymphocytes et des granulocytes. Il s'ensuit une nouvelle classification des cellules blanches du sang normal, comprenant :

1° Les *lymphocytes*, petits et grands;

2° Les *lympholeucocytes* (grands mononucléaires et types de transition);

3° Les *granulocytes* ou polynucléaires à grains α , γ , ϵ .

Jusqu'ici, nous n'avons fait intervenir que les éléments du sang normal. L'étude du sang pathologique et, en particulier, celle des leucémies aiguës, permet de reconnaître la présence dans le sang d'autres formes de globules blancs, dont la découverte ne fut pas sans apporter quelque trouble dans l'esprit des premiers hématologistes. Ces cellules étaient surtout représentées par les *myélocytes* et les *grands-lymphocytes* du sang pathologique.

A. Myélocytes. — Les progrès accomplis dans l'étude des cellules anormales du sang sont dus à l'initiative d'Ehrlich, qui montra, en se servant du triacide, que le tissu myéloïde de la moelle osseuse contient, comme le sang, des cellules granuleuses, mais avec cette différence que ces éléments sont mononucléés dans la moelle. Il donna le nom de myélocytes à ces cellules granuleuses mononucléaires qui habitent exclusivement la moelle osseuse à l'état normal et font seulement leur apparition dans le sang au cours de certains états pathologiques. Puis Ehrlich montra que ces myélocytes comprenaient eux-mêmes trois variétés caractérisées, comme les polynucléaires, par les granulations α , γ et ϵ ; puis, il montra que chacune de ces variétés de myélocytes donnait naissance aux polynucléaires correspondants du sang.

Les myélocytes devenaient ainsi les ancêtres des polynucléaires et le rôle d'ascendant que prêtait anciennement Ehrlich aux grands mononucléaires et aux types de transition devenait superflu. Dans ce cas particulier, l'ancienne conception de Virchow, suivant laquelle la forme mononucléée devait précéder celle de polynucléée, se trouvait vérifiée, puisque des cellules mononucléées granuleuses, les myélocytes, devenaient les ancêtres de cellules granuleuses polynucléées.

B. Grands-lymphocytes. — La découverte dans le sang de ces cellules lymphocytaires anormales ne tarda pas à susciter de nombreuses controverses. Dans la leucémie lymphatique aiguë, en effet, Fränkel et Benda avaient décrit des cellules de grande taille, rondes, non granuleuses, et d'aspect lymphocytaire ; on constata aussi l'exis-

tence de ces cellules dans la leucémie lymphatique chronique, toutefois en moins grande abondance que dans la leucémie aiguë. Ehrlich remarqua que ces cellules, si l'on exceptait leurs grandes dimensions, avaient, absolument l'aspect morphologique et la même colorabilité que les petits lymphocytes du sang normal; en effet, par le bleu de méthylène-éosine ou le vert de méthyle-pyronine, elles ont, comme les petits lymphocytes, un protoplasma étroit, fortement basophile, dépourvu de granulations et un noyau relativement grand, rond, pâle et nucléolé. Ehrlich donna à ces éléments le nom de *grands-lymphocytes* (qu'il ne faut pas confondre avec les lymphocytes de grande taille qui existent à l'état normal); puis il admit que ces cellules provenaient uniquement du tissu lymphoïde. Il crut pouvoir identifier ces grandes cellules d'aspect lymphocytaire aux lymphogonies ou cellules des centres germinatifs et il concluait que ces grands-lymphocytes devaient être considérés comme les cellules mères des lymphocytes de petite taille du sang normal. Ces données nouvelles étant désormais acquises, il restait encore à établir les rapports qui étaient susceptibles d'exister entre le grand-lymphocyte du sang pathologique et le lymphocyte de grande taille du sang normal. Ces deux formes sont-elles identiques ou différentes? Ehrlich a dit peu de choses à ce sujet. Il déclare seulement que c'est uniquement dans le sang de l'enfant qu'on observe ces lymphocytes de grande taille.

Or, Pappenheim montra que sur trois lymphocytes du sang normal de l'adulte, on observait deux lymphocytes de petite taille et un lymphocyte de grande dimension; puis il montra que l'on devait différencier ce lymphocyte

de grande taille du sang normal du grand-lymphocyte du sang pathologique. Pappenheim était donc amené à distinguer dans le sang trois variétés de lymphocytes : deux d'entre elles appartiennent au sang normal. Ce sont :

- 1° Les *lymphocytes de petite taille*;
- 2° Les *lymphocytes de grande taille*.

La troisième variété appartient au sang pathologique et est représentée par les *grands-lymphocytes*.

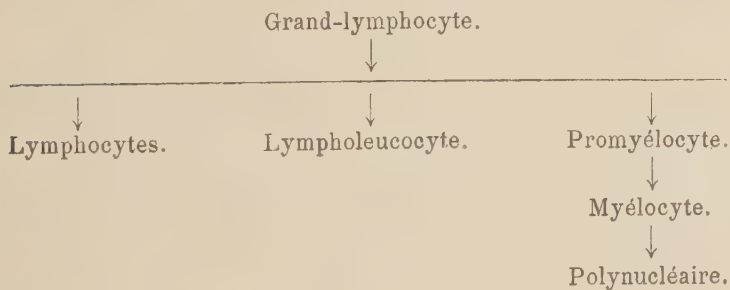
Les données précédentes n'étaient d'ailleurs pas complètes, puisqu'il manquait encore la cellule-souche des myélocytes. Les recherches d'Hirschfeld et de Pappenheim vinrent combler cette lacune. En effet, Hirschfeld, en se servant du triacide, découvrit dans la moelle osseuse une cellule d'aspect lymphocytaire de grande taille, non granuleuse, qu'il identifia au lympholeucocyte du sang. Cette découverte tendait à confirmer la conception d'Ehrlich de l'origine myéloïde du lympholeucocyte. Pappenheim montra à son tour que les cellules d'Hirschfeld provenaient elles-mêmes de cellules d'aspect lymphocytaire de la moelle osseuse, à protoplasma étroit, fortement basophile, qu'il identifia aux grands-lymphocytes du sang pathologique.

Puis, il montra que la moelle osseuse embryonnaire et celle des mammifères inférieurs était uniquement constituée par ces cellules lymphocytaires.

Pappenheim établit bientôt que ce grand-lymphocyte était la cellule-souche des myélocytes par l'intermédiaire des cellules décrites par Hirschfeld, considérées par lui comme des promyélocytes; puis il montra que le grand-lymphocyte était aussi l'ancêtre des lympholeucocytes et des érythrocytes. Cette cellule lymphocytaire du sang pa-

thologique devait donc être considérée comme une cellule-souche universelle, polyvalente, mère de toutes les autres formes cellulaires du sang. Pappenheim lui donna encore le nom d'hématogonie ou lymphoïdocyte.

La découverte de cette cellule tendait donc à réunir les deux groupes cellulaires, lymphocytes et polynucléaires, nettement séparés par la doctrine dualiste, puisque ces deux variétés avaient une même cellule originelle. Il s'agissait par conséquent d'une nouvelle théorie uniciste puisque les données précédentes démontraient que le leucocyte polynucléaire provenait bien du lymphocyte, non pas, il est vrai, celui du sang normal, mais du grand-lymphocyte primordial, nullement différent du reste de la cellule décrite par Saxer. Cette cellule représente, comme l'ont montré les travaux de Maximow et Dantchakowa, le lymphocyte embryonnaire le plus primitif, d'origine mésenchymateuse. La cellule migratrice, issue de cet élément ou cellule de Marchand, répond par ses caractères morphologiques au lympholeucocyte. Par suite, ce grand-lymphocyte primordial doit être placé à la tête de toutes les cellules blanches du sang, puisqu'il est l'ancêtre des lymphocytes, des lympholeucocytes et des myélocytes. C'est ce qu'exprime le schéma suivant :



Pour Pappenheim enfin, ce grand-lymphocyte se trouve dans tous les organes hématopoiétiques : moelle osseuse, centres germinatifs, pulpe splénique. Pour cet auteur, chaque tissu hématopoiétique possède, comme cellule-souche initiale, une même cellule lymphoïde et donne naissance par l'intermédiaire de celle-ci à des lympho-leucocytes dans tous les organes sanguiformateurs. Mais c'est seulement dans la moelle osseuse que se formeraient, pour Pappenheim, les polynucléaires, toujours aux dépens du même grand-lymphocyte.

Pappenheim a, de plus, eu le mérite de faire ressortir que l'évolution de toutes ces cellules suivait un processus identique, répondant presque à une véritable loi : « Toute cellule jeune se présente, dit-il, sous forme d'une cellule à noyau unique, rond et à protoplasma étroit; toute cellule âgée, au contraire, se présente sous la forme d'une cellule à noyau plus ou moins lobé, entouré d'une large bande de protoplasma. Seule la « polymorphose » du noyau diffère suivant les variétés cellulaires. Peu accentuée dans les formes lymphocytaires vraies, elle l'est davantage dans le type dit de transition; elle est encore plus prononcée dans les polynucléaires; elle atteint enfin son degré extrême dans les cellules de Rieder de la leucémie aiguë.

« Ainsi, d'après Pappenheim, l'état morphologiquement le plus simple de la cellule blanche du sang et le plus jeune en même temps, est représenté par la forme « lymphocytoïde » ou « lymphocytiforme »; c'est une cellule de dimension plus ou moins grande, mais à noyau rond et entouré d'une étroite bande de protoplasma. Quand cette cellule vieillit, son vieillissement se traduit par l'état

« leucocytoïde » ou « leucocytiforme » (ainsi dénommé pour rappeler sa ressemblance avec les leucocytes proprement dits); le noyau devient alors irrégulier (réniforme, ansiforme, lobé, polymorphe), et le protoplasma plus ou moins abondant et large. » (Rieux.)

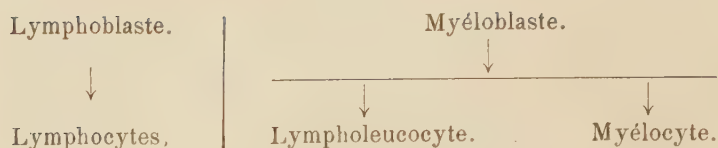
A chaque forme cellulaire jeune correspond une forme vieillie : au lymphocyte vrai de petite taille correspond le *lymphocyte leucocytoïde* (Pappenheim), qui diffère du petit lymphocyte par son protoplasma plus étalé et son noyau plus ou moins réniforme, et qui, selon toute vraisemblance, répond au moyen mononucléaire d'Ehrlich; au myélocyte correspond le polynucléaire à noyau polymorphe.

Cette conception du grand-lymphocyte, cellule-souche de toutes les formes cellulaires du sang, ne tarda pas à être acceptée par tous les auteurs. L'école dualiste elle-même, représentée par les élèves d'Ehrlich, Pinkus, Helly, Schridde, Nægeli, Türk et Schultze, s'en empara à son tour, sans cependant abandonner sa doctrine séparatiste. Pour cette école, en effet, il existe non pas une seule cellule initiale, le grand-lymphocyte de Pappenheim, mais deux cellules originelles :

1° Le *lymphoblaste*, cellule mère des lymphocytes et, d'une manière générale, des cellules du tissu lymphoïde;

2° Le *myéloblaste*, cellule-souche des éléments du tissu myéloïde d'Ehrlich, c'est-à-dire des granulocytes, des lympholeucocytes et enfin de la série hémoglobique.

Ainsi naquit une nouvelle théorie dualiste qu'on peut résumer dans le schéma suivant :

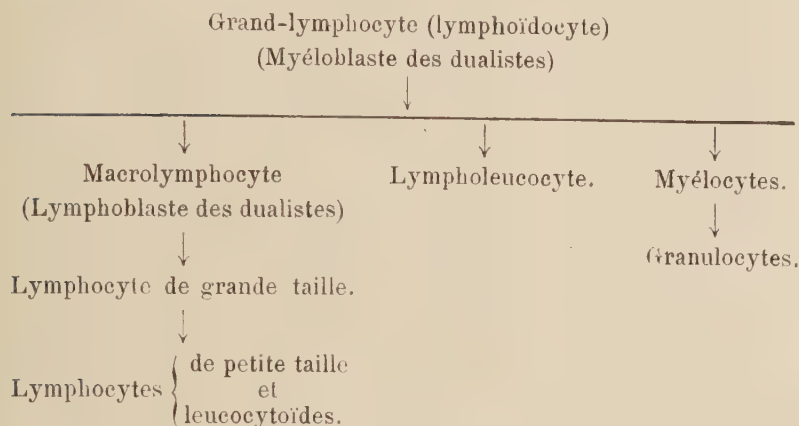


Pour soutenir cette donnée nouvelle, les élèves d'Ehrlich se sont appuyés sur un certain nombre de constatations d'ordre morphologique qu'ils ont faites en se servant de nouveaux procédés de coloration, tels que le Romanowsky-Giemsa ou le procédé panoptique recommandé par Pappenheim (action combinée du colorant de May-Grünwald avec le Giemsa). D'après Schridde, en effet, le lymphoblaste serait caractérisé par la présence dans le protoplasma de granulations qui feraient défaut dans le myéloblaste, et aussi par l'existence d'un halo clair entourant directement le noyau. Le myéloblaste se différencierait encore du lymphoblaste par l'existence, dans le premier élément, de ferments protéolytiques et d'oxydases absents dans le lymphoblaste. Enfin, ces deux cellules auraient une origine différente : le myéloblaste proviendrait du tissu myéloïde par la différenciation des cellules endothéliales des capillaires sanguins; le lymphoblaste, au contraire, prendrait naissance dans le tissu lymphoïde, aux dépens de la cellule endothéliale des lymphatiques.

Cependant, Pappenheim montra qu'il n'y avait pas lieu d'accepter cette distinction entre le myéloblaste et le lymphoblaste et soutint que ces deux formes se confondaient dans le *grand-lymphocyte* primordial, encore appelé lymphoïdocyte; c'est tout au plus s'il accepte une différenciation d'après laquelle le lymphoblaste des dualistes

proviendrait du myéloblaste identifié à son lymphoïdocyte.

C'est ce qu'exprime le schéma suivant :



Comme on le voit, d'après ce schéma, Pappenheim fait provenir le lympholeucocyte du grand-lymphocyte. D'après une conception plus récemment admise par cet auteur, le lympholeucocyte proviendrait, non plus du grand-lymphocyte, mais du lymphocyte de grande taille du sang normal, qu'il sépare du groupe des lymphocytes de petite taille, vrais et leucocytoïdes. Nous étudierons en détail cette nouvelle conception de Pappenheim, dans le chapitre qui concerne l'origine du lympholeucocyte.

Cet exposé historique nous a permis de passer en revue toutes les formes cellulaires blanches des organes hématopoïétiques et du sang. Dans les organes hématopoïétiques existent :

- 1° Les formes « grands-lymphocytes » ;
- 2° Les formes « myélocytes ».

Ces cellules ne passent dans le sang qu'au cours de

certaines états morbides (leucémies), et l'on peut établir dès lors cette donnée générale que toutes les cellules du sang normal représentent des cellules parvenues à maturité complète, qu'aucune d'elles n'est « indifférente » ou susceptible de présenter une différenciation ultérieure; que toutes ont leurs ancêtres dans les cellules des tissus hématopoïétiques et que ces cellules ancestrales produisent les cellules du sang normal au sein des organes sanguiformateurs. Nous devons donc considérer comme des cellules définitives et sans rapports histogénétiques entre elles les cellules du sang normal. Ce sont :

1° Les *formes lymphocytaires* : lymphocytes de petite et de grande taille;

2° Les *petites formes lymphocytaires leucocytoïdes*, c'est-à-dire vieilles.

3° Les *lympholeucocytes*, comprenant les grands mononucléaires et les types de transition;

4° Les *granulocytes polynucléaires* à grains α , γ , ϵ .

Parmi toutes ces formes, celle dont l'origine est le plus discutée est sans contredit le lympholeucocyte

Nous allons étudier, dans le chapitre qui suit, la morphologie de cet élément.

CHAPITRE II

MORPHOLOGIE DU GRAND MONONUCLÉAIRE

DIMENSIONS. — Le lympholeucocyte, comprenant, nous le répétons, le grand mononucéaire et le type dit de transition d'Ehrlich, représente la cellule blanche la plus grande du sang normal. Ses dimensions sont habituellement de 20 à 25 μ ; mais on peut observer des variétés de plus petite ou de plus grande taille. Ces dimensions sont, comme on le voit, supérieures à celles des autres globules blancs, puisque le lymphocyte de petite taille mesure de 7 à 10 μ , le lymphocyte leucocytoïde de 10 à 15 μ , et les leucocytes granuleux 15 μ en moyenne.

CARACTÈRES DU NOYAU. — Le noyau du lympholeucocyte présente une assez grande variabilité dans sa *forme*.

Dans la cellule qui répond au grand mononucéaire proprement dit, le noyau est rond ou ovale, assez régulier, généralement placé un peu excentriquement; il mesure de 7 à 10 μ . On observe fréquemment certaines irrégularités dans son contour qui peut revêtir un polymorphisme assez marqué, toujours moindre cependant que celui des polynucéaires, neutrophiles surtout.

Nous avons vu précédemment que, d'après Pappenheim, cette polymorphose signifiait un noyau plus avancé en âge que la forme ronde et régulière. Le premier stade

de ce polymorphisme est représenté par une échancrure dans l'un des grands côtés de l'ovale, ce qui donne au noyau l'aspect réniforme. Dans un degré plus accentué, cette échancrure devient profonde et l'ensemble du noyau prend l'aspect d'un U ou d'un fer à cheval. On peut observer enfin des formes de différents aspects où l'on remarque plusieurs échancrures qui partagent le noyau en lobes plus ou moins nombreux, tantôt étroits, tantôt largement étalés.

Cette polymorphose du noyau s'observe, comme nous l'avons déjà dit, dans le type dit de transition ainsi dénommé par Ehrlich qui, en se basant sur cette observation, rapprochait ces cellules des polynucléaires.

On a beaucoup discuté sur la *structure* véritable du noyau du lympholeucocyte. On a cherché à l'établir d'abord sur l'élément avant sa dessiccation sur les lames de sang étalé. Pour Jolly, « ce noyau possède une membrane, un réseau de chromatine très net, mais assez fin et par conséquent facilement altérable; on n'y voit pas de nucléoles vrais ».

Lorsqu'on examine le sang desséché sur lames et coloré par les colorants nucléaires, le noyau présente une structure lâche, un réseau de chromatine très fin et un aspect général vésiculeux. Cet aspect est bien mis en évidence par l'hématoxyline, colorant nucléaire très remarquable: avec cette préparation, le noyau apparaît toujours plus pâle que celui de toutes les autres formes cellulaires du sang normal. Lorsqu'on se sert du triacide, le noyau prend aussi cette teinte pâle, mais sa structure est moins apparente: il en est de même par le bleu de méthylène-éosine. L'emploi du colorant de Roma-

nowsky-Giemsa, dont nous nous sommes servi, donne les meilleurs résultats; le noyau est généralement rouge violacé, uniformément teinté, assez pâle, de structure extrêmement fine, sans trace de nucléole.

PROTOPLASMA. — Le protoplasma est généralement abondant; c'est à lui, du reste, que la cellule doit ses grandes dimensions. Il est en général basophile et présente très rarement des vacuoles. Coloré par l'hématoxyline-éosine, il prend une teinte rose pâle et paraît absolument dépourvu de granulations. Par l'action des bleus simples (bleu de méthylène, thionine, bleu de Una), ou du bleu de méthylène-éosine, il apparaît bleuâtre ou bleu-grisâtre, toujours dépourvu de granulations. Par le triacide, il est également pâle et agranuleux. Enfin, par le colorant de Giemsa, après fixation à l'alcool absolu, le protoplasma ou plus exactement le spongioplasma prend une teinte pâle bleu-azur; mais cet aspect est très souvent presque complètement masqué par l'existence de très fines et très nombreuses granulations dites « azur » ou azurophiles, à cause de la teinte obtenue par le colorant azur, dont la découverte est due à Wolff et Michaëlis.

Ces grains sont extrêmement fins et paraissent avoir plutôt la forme de très fins bâtonnets que celle de grains proprement dits, comme ceux des polynucléaires neutrophiles, par exemple. Ils remplissent souvent la totalité du protoplasma, dont on devine au-dessous d'eux, plutôt qu'on ne la voit, la faible basophilie; parfois, au contraire, ils occupent la bordure périphérique, laissant libre la région périnucléaire. Il n'existe aucune règle à

ce sujet. On les rencontre dans les types de transition comme dans les grands mononucléaires proprement dits et ils sont généralement plus nombreux dans les premiers éléments. Ces faits permettent d'affirmer l'étroite parenté du grand mononucléaire et du type de transition et justifient la dénomination commune de « lympholeucocyte » que leur a donnée primitivement Pappenheim.

Le type que nous venons de décrire présente l'aspect classique. A côté de ces cellules typiques, il existe d'autres formes que l'on rencontre moins fréquemment. Ce sont tout d'abord des éléments plus petits, se rapprochant davantage du type général des lymphocytes de grande taille du sang normal; le noyau est cependant un peu irrégulier, plus grand, plus vésiculeux; le protoplasma est également un peu plus abondant que celui des lymphocytes proprement dits et renferme aussi des granulations azurophiles. Nous verrons plus loin que Pappenheim s'est basé sur cette ressemblance pour rapprocher les lympholeucocytes des lymphocytes de grande taille du sang normal.

D'autres éléments lympholeucocytaires se caractérisent, au contraire, par l'exagération des dimensions; on trouve, en effet, parfois des formes géantes, à gros noyau et à protoplasma très abondant et très riche en granulations azur. Enfin, on peut observer des variétés qui ne possèdent pas de grains azurophiles; le protoplasma apparaît alors légèrement basophile. Dans certaines de ces formes, que l'on rencontre d'ailleurs très rarement, on observe un noyau de petite taille, rond ou ovale, moyennement coloré, entouré d'un protoplasma abondant, parfois creusé de vacuoles.

NATURE DES GRAINS AZUROPHILES. — Cette question de la nature des granulations azurophiles, mises en évidence dans le protoplasma des lympholeucocytes par le réactif de Giemsa, a suscité de nombreuses discussions. Wolff et Michaëlis à qui l'on doit leur découverte, les décrivent les premiers dans les grands mononucléaires et les divers lymphocytes. Puis, Pappenheim montra qu'on pouvait aussi les observer, mais en petit nombre, dans les lymphoïdocytes, les cellules de Rieder, les myéloblastes et même les promyélocytes. Il fit aussi remarquer que ces granulations azur diffèrent par leur forme, leur coloration, leur finesse et leur abondance, suivant la variété cellulaire qui les renferme. En effet, comme nous venons de le voir, les granulations azur des lympholeucocytes sont extrêmement fines, très rapprochées les unes des autres et présentent souvent l'aspect de très fins bâtonnets colorés en rose violet.

Celles des lymphocytes de petite taille et leucocytoïdes sont, au contraire, assez grosses, de dimensions inégales et beaucoup plus clairsemées.

Enfin, celles des lymphoïdocytes et des promyélocytes sont très irrégulières et présentent une teinte un peu plus bleuâtre que celle des éléments précédents. Cependant, Pappenheim fait remarquer que ces différences ne sont pas absolues et que l'on trouve entre ces variétés toutes les formes intermédiaires. De plus, ce qui frappe quand on les étudie, c'est que leur présence dans les cellules est loin d'être constante et Pappenheim a bien montré que ces granulations ne modifient ni la morphologie des cellules qui les contiennent, ni la structure de leur noyau, ni leur évolution ultérieure. Pour Pappenheim, elles ne

sont en aucune façon comparables aux granulations des polynucléaires qui caractérisent nettement les éléments qui les possèdent et permettent de les différencier: elles ne constituent pas une formation indispensable, imprimant à la cellule un caractère spécifique.

Cependant, pour Wolff, elles sont tout aussi spécifiques que les granulations des polynucléaires: ce qui fait qu'elles ne sont pas constantes, c'est qu'elles présentent des conditions de solubilité particulière dont on retrouve d'ailleurs l'analogie pour les granulations des mastzellen.

Les granulations azur des lympholeucocytes ressemblent parfois beaucoup aux granulations neutrophiles des cellules myéloïdes. C'est cette similitude qui a conduit Nøgeli à considérer les grains azur des lympholeucocytes comme des granulations neutrophiles incomplètement mûres, différentes des véritables grains azur qui, pour lui, n'existeraient que chez les vrais lymphocytes. Mais les recherches de Pappenheim avec le triacide ne lui ont pas permis de mettre en évidence des granulations neutrophiles dans les grands mononucléaires du sang de l'homme. De plus, il constata la présence de grains azur typiques dans les lympholeucocytes d'animaux qui ne possèdent pas de granulations neutrophiles, ce qui permet de rejeter la conception de Nøgeli.

Nous citerons, pour terminer, l'opinion d'Ehrlich et de Türk, qui refusent, aux aussi, à ces granulations, le caractère spécifique et les considèrent comme des produits du vieillissement cellulaire. C'est cette dernière conception qui nous paraît la plus probable. On remarque, en effet, que ces granulations sont surtout abondantes dans

les cellules lymphoïdes dont le protoplasma s'étale et dont le noyau commence à devenir moins régulier, c'est-à-dire lorsque la cellule prend les caractères propres au vieillissement.

AUTRES GRANULATIONS DES GRANDS MONONUCLÉAIRES : CORPS DE KÜRLow. — On a décrit dans le protoplasma des grands mononucéaires beaucoup d'autres granulations : les granules rouge rubis de Pappenheim, les corps plasmosomiques de Ferrata et les corps de Kurlow. Nous étudierons seulement ces derniers, bien qu'on ne les rencontre pas dans les grands mononucéaires du sang de l'homme; on les observe seulement chez quelques animaux, le cobaye en particulier. Leur étude est intéressante pour le sujet qui nous occupe et nous permettra d'avoir une donnée de plus pour établir l'origine du grand mononucéaire.

Ces formations spéciales ont surtout été étudiées par Ferrata. Les colorants habituels basiques ou acides ne les colorent que faiblement. Seuls les couleurs azur les font apparaître nettement. On les observe dans les lympholeucocytes ou les lymphocytes petits et leucocytoïdes du sang des cobayes.

Dans les lympholeucocytes, ils se présentent le plus souvent sous l'aspect d'une granulation unique de très grande dimension, colorée en rose violet et quelquefois entourée d'un halo clair qui l'isole du protoplasma. On n'observe jamais simultanément des corps de Kurlow et des granulations azur dans le même élément, ce qui, d'ailleurs, reste inexpliqué. Les corps de Kurlow ne présentent pas toujours cet aspect typique; parfois la sub-

stance qui les constitue se rétracte sous l'influence de l'alcool qui a servi à la fixation et les corps de Kürlow prennent un aspect granuleux et réticulé.

Dans les lymphocytes de petite taille et leucoeytoïdes du cobaye, ces formations sont plus petites que celles des lympholeucocytes et on trouve le plus souvent, à côté d'elles, des granulations azur typiques de grande dimension. Mais ce qui est intéressant à constater, c'est qu'il est possible de trouver dans ces cellules lymphoïdes toutes les formes de transition entre les granulations azur typiques et les corps de Kürlow. Ces faits, bien mis en évidence par Pappenheim et Ferrata ont permis à ce dernier auteur de considérer les corps de Kürlow comme des granulations azur géantes, développées aux dépens des grains azur ordinaires.

Ces corps de Kürlow, qui se rencontrent dans les lymphocytes et les lympholeucocytes, ne s'observent jamais dans les cellules myéloïdes: cette constatation, comme nous le verrons plus loin, fournit un argument de plus à la thèse de Pappenheim et Ferrata, qui rattachent les lympholeucocytes au groupe lymphoïde et les séparent de la série myéloïde.

Quelle est la nature même des corps de Kürlow ? Pour Ehrlich, Césaris-Demel et Pappenheim, on doit les considérer comme des vacuoles remplies par une substance de nature colloïde, provenant de la chromatine du noyau et identique à la substance qui constitue les granulations azur. Le halo clair qui entoure cette substance chromatiniennne représente l'espace vacuolaire inoccupé, par suite de la rétraction de son contenu.

Mais tous les auteurs n'acceptent pas cette donnée et

Patella, en particulier, considère les corps de Kūrlow comme des protozoaires parasites; pour lui, en effet, la partie centrale, qui représente pour Pappenheim la substance azurophile rétractée, serait le noyau d'un protozoaire et le halo clair représenterait son protoplasma.

Certaines formes de corps de Kūrlow semblent plaider pour cette théorie parasitaire; parfois, en effet, toute la formation semble s'être transformée en des milliards de corps sphériques ressemblant à des formations mycoïdes. Mais ces faits ne sont pas encore élucidés et Pappenheim et Ferrata estiment qu'il est nécessaire de faire sur ces corps de Kūrlow atypiques des recherches plus approfondies.

CHAPITRE III

PROPORTIONS DES LYMPHOLEUCOCYTES DANS LE SANG NORMAL ET LES DIVERS ÉTATS PATHOLOGIQUES

Nous envisagerons successivement les proportions des lympholeucocytes :

- 1° Dans le sang à l'état normal;
- 2° Dans le sang des diverses affections aiguës;
- 3° Au cours des fièvres éruptives;
- 4° Dans un certain nombre d'affections chroniques;
- 5° Dans les anémies symptomatiques;
- 6° Dans l'anémie dite idiopathique;
- 7° Dans les leucémies aiguës et chroniques;
- 8° Dans les adénopathies et les splénomégalias.

1° **Sang à l'état normal.** — La proportion des lympholeucocytes dans le sang normal a été établie définitivement depuis Ehrlich: elle varie de 2 à 5 p. 100.

La plupart des auteurs acceptent cette proportion, la formule hématologique normale du sang de l'adulte étant la suivante :

Polynucléaires neutrophiles ou ϵ	60 à 70 %
— éosinophiles ou α	1 à 4
Mastleucocytes ou polynucléaires γ	0,25 à 0,50
Petits lymphocytes vrais	15 à 20
— leucocytoïdes	5 à 10
Lymphocytes vrais de grande taille	1 à 3
Lympholeucocytes	2 à 5

(Dans l'étude qui va suivre, nous emploierons cette classification des cellules blanches du sang que l'on doit à Pappenheim : les petits lymphocytes leucocytoïdes, ou formes vieilles des petits lymphocytes vrais correspondent aux moyens mononucléaires d'Ehrlich. Sous le terme de lympholeucocytes, nous comprenons, comme nous l'avons déjà indiqué dans notre chapitre I^{er}, les grands mononucléaires et les types dits de transition.)

Si l'on admet que le chiffre normal des globules blancs est de 8.000 par millimètre cube de sang, le chiffre total des lympholeucocytes varie de 160 à 400.

Les variations physiologiques des lympholeucocytes sont très peu connues. Il est vraisemblable que chez le vieillard, où il existe une mononucléose plus ou moins marquée, le chiffre des lympholeucocytes augmente en même temps que les mononucléaires en général.

Chez l'enfant nouveau-né il existe, d'après Erich Benjamin, une augmentation des lympholeucocytes; d'après cet auteur, la moyenne, chez dix enfants de deux à six mois, était de 15,5 p. 100.

Voici, d'ailleurs le pourcentage des diverses variétés de globules blancs chez les enfants de l'âge précité, d'après Erich Benjamin :

Polynucléaires neutrophiles.....	25,6
— " — éosinophiles.....	7,4
Mastleucocytes.....	0,3
Lymphocytes.....	51,2
Lympholeucocytes.....	15,5

D'après les travaux de U. Biffi et de P. Galli, sur le sang des nourrissons, le groupe des lympholeucocytes serait représenté dans les premiers mois de la vie par des

chiffres légèrement supérieurs à ceux de l'adulte, variant de 9 à 10 p. 100, avec une prédominance des formes de transition dans les premiers mois et des grands mononucléaires dans les mois qui suivent.

D'autres recherches accusent, chez les enfants, une augmentation des mononucléaires en général, mais elles ne précisent pas la variété cellulaire à laquelle est due cette mononucléose.

2° Sang de diverses affections aiguës. — Nous comprenons sous ce titre les angines diphtériques ou non, l'appendicite et les suppurations profondes, l'endocardite, le rhumatisme articulaire aigu, la pneumonie, etc.

La plupart de ces affections s'accompagnent d'une augmentation véritable des lympholeucocytes. Cette augmentation ne consiste pas seulement dans l'élévation du pourcentage, mais aussi dans l'augmentation du chiffre total par millimètre cube; on sait, en effet, que la plupart des maladies aiguës précitées s'accompagnent d'une polynucléose plus ou moins accentuée qui peut aller de 10.000 à 20.000, 25.000 éléments granuleux et même davantage.

Dans l'*angine* non diphtérique, les chiffres de 6 à 8 lymphocytes pour 100 globules blancs sont fréquents, soit 600 à 1.500 par millimètre cube.

Dans la *diphtérie*, les chiffres sont un peu plus élevés, de 8 à 10 p. 100, surtout au cours de la convalescence.

Dans l'*appendicite*, le taux est encore plus élevé, soit 10 à 13 p. 100, ou 1.000 à 1.500 par millimètre cube.

Dans le *rhumatisme articulaire aigu*, l'élévation des lympholeucocytes est constante, mais souvent peu accentuée; c'est surtout dans les formes graves que s'observe

cette augmentation; en particulier à la fin de la période fébrile, on observe couramment 5, 7 et même 13,5 p. 100.

Dans l'*endocardite* on peut observer encore 10 à 12 p. 100 de lympholeucocytes, soit 1.800 à 2.000 par mmc.

Dans la *méningite cérébro-spinale* de forme curable surtout, l'élévation des lympholeucocytes est moyennement accentuée, 7 à 8 p. 100, soit généralement deux fois plus qu'à l'état normal.

Il en est de même dans les *suppurations profondes*, en particulier dans l'*abcès hépatique* d'origine dyentérique: le pourcentage varie de 6 à 7 p. 100; il se maintient à ce taux pendant la guérison de l'abcès, après l'intervention chirurgicale; le pourcentage redevient normal avec la guérison définitive de l'abcès.

PNEUMONIE. — Dans la *pneumonie*, on observe également une augmentation du pourcentage et du chiffre total des lympholeucocytes. Le chiffre total, voisin de la normale au début de la maladie, subit une brusque progression avec la crise, en même temps qu'apparaissent dans le sang les éosinophiles jusque-là disparus et, tout au moins chez les organismes encore jeunes, quelques myélocytes neutrophiles. Nous citons d'ailleurs la formule d'une pneumonie de forme moyenne, suivie au point de vue hématologique tous les deux jours (voyez tableau, p. 32).

Ce tableau montre l'exactitude des données générales que nous venons d'exprimer : les lympholeucocytes, dont le chiffre total est peu supérieur à la normale au début, subissent une augmentation brusque au moment de la crise, qui, dans le cas particulier, était survenue le huitième jour; ils redescendent très vite au taux habituel.

Jours de la maladie.....	2°	4°	6°	8° (crise)	10°	12°	14°	16°																		
Globules blancs (chiffre total)	10.000	10.000	17.000	25.000	20.000	8.000	8.000	8.000																		
Polynucléaires ε.....	85	86	90	88	85,5	68,7	69,5	69																		
— α.....	0	0	0	0	1	3	2,2	2																		
— γ.....	0	0	0	0	0	0	0,5	0,5																		
Lymphocytes petits.....	8	4,5	5,5	5	4	13,5	13	10																		
— leucocytoides.....	2,5	4,5	4,5	4	1	4,5	7	8																		
— de grande taille.....	0	0	0	0	6	5,4	3	7																		
<i>Lympholeucocytes.</i> { <table> <tr> <td><i>Pourcentage ..</i></td> <td>4,5</td> <td>8</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>2,3</td> <td>3,6</td> <td>4</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td><i>Chiffre total...</i></td> <td>450</td> <td>800</td> <td>510</td> <td>550</td> <td>460</td> <td>280</td> <td>320</td> <td>280</td> </tr> </table>									<i>Pourcentage ..</i>	4,5	8	3	3	2,3	3,6	4	3,5	<i>Chiffre total...</i>	450	800	510	550	460	280	320	280
<i>Pourcentage ..</i>	4,5	8	3	3	2,3	3,6	4	3,5																		
<i>Chiffre total...</i>	450	800	510	550	460	280	320	280																		
Myélocytes ε.....	0	0	0	0	0,2	1,3	0,8	0																		

FIÈVRE TYPHOÏDE. — Les travaux sur la formule leucocytaire de la *fièvre typhoïde* sont assez nombreux; nous devons citer surtout ceux de Stiénon, Chantemesse et Millet, puis les travaux ultérieurs de P. Courmont et Barbaroux.

Chantemesse et Millet ont distingué trois périodes au cours de cette maladie : au début, il y aurait leucopénie avec diminution des lymphocytes, disparition des éosinophiles et augmentation du chiffre absolu des polynucléaires; dans une seconde période, il y aurait diminution de tous les leucocytes, sauf des grands mononucléaires, qui augmenteraient; pendant la convalescence enfin, on constaterait encore au début une augmentation des grands mononucléaires et des lymphocytes, la réapparition des éosinophiles et la diminution persistante des polynucléaires.

Pour P. Courmont et Barbaroux, on peut, malgré de nombreuses exceptions, considérer les résultats suivants comme les plus fréquents :

1° Pendant la période dite fébrile, hypoleucocytose avec pourcentage très élevé des polynucléaires (80 p. 100). Mais, en raison de l'hypoleucocytose, leur chiffre total, ainsi que celui des lymphocytes, est notablement diminué.

2° A la convalescence, abaissement considérable de tous les leucocytes et surtout des polynucléaires; pendant les derniers jours de la défervescence et les premiers jours de la convalescence, les lymphocytes augmentent, alors que les polynucléaires diminuent.

3° Le retour à la normale se fait très lentement avec une augmentation des lymphocytes beaucoup plus rapide que celle des polynucléaires.

Nous pourrions citer d'autres travaux; mais, dans ces diverses études sur la fièvre typhoïde et la plupart des autres affections, la différenciation des différentes variétés de mononucléaires n'a pas été faite et, par suite, les résultats obtenus ne nous permettent pas d'obtenir des données précises sur la variation des lympholeucocytes.

Nous donnons ci-dessous un exemple de la formule leucocytaire d'une fièvre typhoïde de gravité moyenne, dont la défervescence était survenue vers le vingtième jour (voyez tableau, p. 35) :

Ces chiffres nous montrent que la formule générale de ce cas ne diffère pas sensiblement de ceux qui sont classiquement décrits. On y trouve, en effet, une diminution moyenne du chiffre total des globules blancs et une baisse progressive des polynucléaires neutrophiles. Le chiffre des lymphocytes de petite taille et leucocytoïdes, inférieur à la normale pendant la période fébrile, augmente progressivement avec la convalescence, mais on doit cependant remarquer que leur chiffre total n'est pas très considérable du fait de la leucopénie.

Quant aux lympholeucocytes, qui nous intéressent plus particulièrement, leur pourcentage élevé tout au début de la maladie, surtout à cause de la leucopénie, diminue pendant la durée de la période fébrile, pour augmenter brusquement au moment de la chute thermique; leur nombre total atteint souvent, à cette période, un chiffre supérieur à 1.200 éléments par mmc.; il est également élevé au début de la convalescence. Notons enfin que cette augmentation des lympholeucocytes s'accompagne d'une légère réaction myélocytaire et qu'on observe en même temps la présence de quelques plasmazellen.

Jours de la maladie	5°	10°	15°	20° (Défervescence)	25°	30°
Globules blancs (chiffre total)....	4,200	4,800	5,600	9,400	6,000	5,000
Polynucléaires ε	70	74	70	42,3	50	32
— α	0	0	0	0,8	0	2
— γ	0	0	0	0	0	0
Lymphocytes petits	8	5	10	5	22	22
— leucocytoïdes.....	10	10	14	24,2	15	27
— de grande taille....	0	1	1	1	4	5
<i>Lympholeucocytes</i> { <i>pourcentage.</i>	12	8	4	13,5	9	12
{ <i>chiffre total.</i>	500	380	220	1270	540	600
Myélocytes.....	0	0	0	0,6	0	0
Plasmazellen.....	0	2	1	0,6	0	0

L'augmentation des lympholeucocytes nous a paru moins nette dans les formes graves et en particulier dans celles qui s'accompagnent de lésions intestinales profondes; dans ce cas, la diminution des globules blancs intéresse aussi bien les lympholeucocytes que les autres formes.

3° Fièvres éruptives. — Les fièvres éruptives, au point de vue de leur formule hémoleucocytaire, se divisent assez nettement en deux groupes : l'un s'accompagne de leucocytose et l'autre de leucopénie.

SCARLATINE. — La scarlatine fait partie du premier groupe. Nous citerons ci-dessous la formule leucocytaire de cette fièvre éruptive, dans un cas de moyenne intensité suivi, au point de vue hématologique, à peu près tous les jours (voyez tableau, p. 37.)

Comme l'examen de cette formule nous le montre, on constate, dès le début de la maladie, une légère augmentation du chiffre des lympholeucocytes; il atteint son maximum au moment de la défervescence (le sixième jour dans le cas particulier) pour s'abaisser presque aussitôt; il s'élève ensuite progressivement jusqu'à la fin de la desquamation, pendant la convalescence. Cette progression s'accroît en même temps que celle des autres formes lymphocytaires, mais le parallélisme paraît surtout marqué avec les lymphocytes de grande taille. Les neutrophiles, abondants au début, diminuent progressivement jusqu'à la fin de la desquamation. Les éosinophiles présentent un pourcentage élevé au début de la maladie, puis montrent une augmentation progressive en même

Jours de la maladie.....	2°	4°	6° (défervescence)	9°	11°	13°	15°	17°	21°	24°	30°
Globules blancs (total)	15.000	12.500	10.500	8.000	8.000	8.000	7.200	9.500	8.400	6.000	6.000
Polynucléaires ε	88	91	65	65,6	65	68,5	72	67	56	46	47
— α	1	1,5	5	3	3	3	5	1	5	8	5
— γ	0	0	0	0	0,5	0,5	0	0,5	0,5	0,5	1
Lymphocytes petits.....	2	1	10	8	10	10	6	15	24	20	5
— leucocytoides...	3	1	3	4,6	9	10	4	7,5	4	10	12
— de grande taille.	2	1	2	2,6	2	2	6	2,5	3	7	13
<i>Lympholeucocytes.</i> } %.....	4	4,5	9	7,6	5,5	6	6,5	5	7	8	15
	600	560	950	610	440	480	470	480	590	530	900
Myélocytes.....	0	0	0	7	5	0,5	0	0,5	0	0	0
Plasmazellen.	0	0	6	1,6	0	0	0,5	1	0,5	0,5	2

temps que celle des lympholeucocytes, au moment de la desquamation. Quant aux mastleucocytes, ils sont toujours absents au début de la période fébrile. Notons aussi que l'on observe dans cette formule l'apparition d'une réaction myélocytaire accentuée aussitôt après la chute thermique; en même temps, on observe aussi la présence de plasmazellen qui persistent pendant toute la période de desquamation.

Cette formule s'applique à la plupart des cas de scarlatine; seule l'apparition de myélocytes et de plasmazellen est généralement moins marquée que dans le cas précité; mais on peut dire que l'une et l'autre réaction sont constantes, tout au moins chez les jeunes gens de 20 à 25 ans que nous avons surtout observés.

VARIOLE. — Parmi les autres fièvres éruptives signalées comme présentant une augmentation des mononucléaires, en même temps qu'une leucocytose, il faut citer la *variole*.

Nous n'avons pas fait de recherches personnelles sur ce sujet. Aussi nous reporterons-nous aux travaux de J. Courmont et Montagard, et ceux de P.-E. Weil, qui ont étudié en détail la formule hémoleucocytaire de cette maladie.

J. Courmont et Montagard ont montré : 1° que la variole s'accompagne toujours d'hyperleucocytose; celle-ci peut exister dès la période du rash et parfois avant; cette hyperleucocytose, d'abord moyenne, augmente toujours au début de la pustulation, pour baisser ensuite progressivement. Elle retombe assez lentement à la normale, après la chute des croûtes. Elle remonte plus ou moins

haut pendant la convalescence, s'il y a des complications suppurées.

2° Que cette hyperleucocytose est toujours une mononucléose pendant toute la durée de la maladie; les polynucléaires sont notablement moins nombreux que normalement, même pendant la période de pustulation; l'augmentation des leucocytes s'opère surtout aux dépens des grands et moyens mononucléaires, soit à noyau très coloré, soit à noyau très pâle.

De plus, les grands mononucléaires renferment des formes anormales dont certaines sont des cellules volumineuse à noyau pâle, parfois presque invisible, présentant quelques filaments de chromatine plus foncés, à protoplasma abondant et non granuleux. Ces formes, signalées d'abord par J. Courmont et Montagard, et dénommées « grands mononucléaires à noyau pâle », ont été ensuite désignées par Weil sous le nom de myélocytes non granuleux. Les auteurs précédents ont aussi noté des mononucléaires anormaux à granulations multiples, et quelques formes plus rares à grains éosinophiles.

Ainsi l'examen du sang permet de fixer un diagnostic dans le cas de variole douteuse, grâce à la mononucléose et à l'apparition de mononucléaires anormaux; on conçoit dès lors l'importance toute spéciale de l'étude de la formule hémoleucocytaire dans ce cas particulier.

ROUGEOLE. — Le second groupe des fièvres éruptives est caractérisé, contrairement au précédent, par de la leucopénie; nous étudierons, parmi les affections de ce groupe, la rougeole et les oreillons. Nous citons, comme exemple, la formule d'une rougeole bénigne.

Jours de la maladie.....	4 ^e	7 ^e	10 ^e	17 ^e
Globules blancs (total).....	4.400	6.200	8.400	10.000
Polynucléaires ϵ	61	60	70	68
— α	4,6	4	7	4
— γ	0	0	0	1
Lymphocytes petits.....	8,6	12	7	9
— leucocytoïdes...	8,6	8	3	6
— de grande taille.	4	6	5	6
<i>Lympholeucocytes</i> { $\circ/\circ$	8,6	8	5	6
{ <i>total</i>	<u>380</u>	<u>500</u>	<u>420</u>	<u>600</u>
Plasmazellen.....	4,6	2	3	0

Nous notons, dans cette formule, dès le début de la maladie, une augmentation du pourcentage des lympholeucocytes. Toutefois, le chiffre total est peu élevé du fait de la leucopénie; il s'accroît, au contraire, à la fin de l'affection où l'on observe une légère augmentation des globules blancs. La leucopénie du début est surtout due à l'abaissement des neutrophiles; le pourcentage des éosinophiles est, au contraire, élevé pendant toute la durée de la maladie. Quant aux formes lymphocytaires, leur pourcentage est un peu augmenté.

OREILLONS.— On observe aussi de la leucopénie; toutefois elle est moins accentuée et le chiffre total des lympholeucocytes est sensiblement voisin de la normale. On note parfois une augmentation assez sensible, surtout dans les tout premiers jours de la maladie; toutefois, on doit tenir compte, comme pour les formes lymphocytaires de petite taille, de la diminution du chiffre total des globules blancs.

4° **Affections chroniques.** — Nous devons placer en tête de ce groupe la *tuberculose pulmonaire chronique*.

TUBERCULOSE. — Il est classique d'observer dans cette maladie une augmentation considérable des globules blancs avec prédominance des neutrophiles. Cette formule n'est cependant pas constante pendant tout le cours de la maladie; et plusieurs auteurs, Léon Labbé en particulier, ont fait remarquer qu'il y avait une sorte de périodicité dans la formule, la neutrophilie existant surtout pendant les périodes de poussées fébriles, l'éosinophilie et la mononucléose apparaissant, au contraire, dans les périodes d'amélioration. Quant aux lympholeucocytes, ils présentent aussi une variété assez grande, tantôt très abaissés, surtout dans les périodes avancées de la maladie (période caverneuse ou anémie très accentuée), tantôt plus élevés qu'à l'état normal, surtout dans les formes qui s'accompagnent d'un état général satisfaisant, de fièvre peu élevée et de lésions tuberculeuses peu avancées. On observe aussi cette même variabilité dans les cas de tuberculose osseuse. Ces faits, nous le répétons, n'ont rien d'absolu et il serait, par suite, imprudent de se baser sur l'élévation du chiffre des lympholeucocytes pour formuler un pronostic favorable.

PALUDISME. — Le *paludisme* est classiquement connu comme une affection où l'on observe une augmentation des grands mononucléaires. C'est même sur cette mononucléose spéciale que l'on s'est basé, en partie tout au moins, pour établir la physiologie des lympholeucocytes. Citons, en particulier, sur ce sujet, les travaux de H. Vincent, de Billet, de Pappenheim.

L'augmentation des lympholeucocytes a été signalée dans toutes les formes de paludisme : accès intermittents, cachexie palustre. C'est surtout à la fin de l'accès, ou dans le paludisme cachectique chronique, pendant les phases d'amélioration, que cette augmentation existe. Il y a lieu de faire ressortir néanmoins, dans cette affection, comme dans toutes les maladies leucopénisantes, que, si le pourcentage est élevé, le chiffre total par millimètre cube n'est pas sensiblement supérieur à la normale.

André et Marcel Léger ont étudié la formule hémoleucocytaire de la *lèpre*; ces auteurs ont montré que la formule n'était pas la même dans les deux formes de la maladie : dans la *lèpre nerveuse*, le nombre des grands mononucléaires est élevé (en moyenne 17,38 p. 100), et celui des éosinophiles est faible; dans la *lèpre tubéreuse*, au contraire, il n'y a pas de mononucléose, mais une faible éosinophilie est fréquente (en moyenne 3,70 p. 100).

Le chiffre des lympholeucocytes n'est également pas très élevé dans le *diabète maigre*, dans les *ictères*, dans la *néphrite chronique*; citons à ce sujet les résultats obtenus par Ricca-Bacheris dans un cas de *mal de Bright* chez une femme de 46 ans; cette femme présentait tous les symptômes d'une néphrite parenchymateuse chronique avec pleurésie, endo et péricardite; l'autopsie confirma le diagnostic. Un mois avant la mort s'initia un délire urémique qui dura jusqu'à la mort. L'examen du sang, pratiqué l'avant-veille de l'exitus, donna les résultats suivants :

Globules rouges.....	1.750.000
Globules blancs	16.000
Polynucléaires ϵ	33 %
— α	0,10 %
Lymphocytes petits.....	23,9
— de grande taille	15
{ Grands mononucléaires.....	16,5
{ Formes de passage	11,5

Dans la *diarrhée de Cochinchine*, le chiffre des lympho-leucocytes est peu élevé; en revanche, il est particulièrement élevé dans la *dysenterie amœbienne chronique*, où il peut atteindre jusqu'à 20 p. 100, concomitaîment avec une éosinophilie également très marquée.

5° **Anémies symptomatiques.** — Parmi les anémies symptomatiques, la plus intéressante est due au cancer, et au *cancer stomacal* en particulier. Dans ces cas, il est classique d'observer une augmentation plus ou moins accentuée du chiffre total des globules blancs. Quand cette leucocytose est très accentuée, elle dépasse en moyenne 15.000 globules blancs par millimètre cube; on observe, en même temps, une neutrophilie très marquée; le chiffre des mononucléaires et en particulier celui des lympho-leucocytes est alors sensiblement voisin de la normale. Quand, au contraire, le chiffre total des globules blancs reste voisin de la normale (8 à 10.000), on observe un pourcentage normal quant aux polynucléaires, et une augmentation des mononucléaires qui porte surtout sur les lympholeucocytes et les lymphocytes de grande taille, fait qui paraît surtout remarquable dans les cas d'anémie cancéreuse. Nous verrons, à propos des ané-

mies non-symptomatiques ou cryptogénétiques que cette dernière variation de la formule leucocytaire n'existe pas.

CHLOROSE. — Dans la chlorose on observe en général une augmentation des lympholeucocytes, augmentation qui cependant n'est jamais très considérable. On note aussi dans cette affection une proportion plus forte que d'habitude de lymphocytes de grande taille, le chiffre total des différentes variétés lymphocytaires restant d'ailleurs sensiblement normal.

6° **Anémie idiopathique.** — Cette forme correspond, comme on le sait, à l'anémie cryptogénétique ou anémie de Biermer. La nature idiopathique du syndrome de Biermer a été beaucoup discutée. Cependant les altérations sanguines apparaissent assez constantes pour donner à cette forme d'anémie une individualité propre. Deux caractères sont nécessaires et suffisants pour constituer ce syndrome :

1° L'absence d'étiologie apparente;

2° La réunion des signes hématiques de l'anémie aplastique d'Ehrlich, c'est-à-dire :

a) La réaction normo-mégaloblastique;

b) L'augmentation de la valeur globulaire;

c) La leucopénie;

d) L'irrétectilité du caillot et la poïkilocytose.

La leucopénie nous intéresse tout particulièrement; la formule hémoleucocytaire se simplifie et il est remarquable que dans cette simplification les *polynucléaires éosinophiles et basophiles diminuent jusqu'à disparaître du sang circulant, au même titre que les lympholeucocytes.*

On observe, en effet, certains cas, surtout à la période terminale de la maladie, où les lympholeucocytes ont complètement disparu du sang circulant; toutefois, dans la majorité des cas, il en reste 1 à 2 p. 100, ce qui, étant donnée la leucopénie totale (2.000 à 3.000 globules blancs par millimètre cube), abaisse le chiffre des lympholeucocytes à 20 ou 60 par millimètre cube.

La formule leucocytaire se simplifie par conséquent et tend vers une formule qu'on peut exprimer schématiquement dans le tableau suivant :

Polynucléaires ε.....	50 %
Lymphocytes petits.....	25
— leucocytoïdes .	25

Signalons en outre ce fait, dont nous retrouverons l'importance à propos de l'origine du lympholeucocyte, que les lymphocytes comprennent surtout les formes de petite taille, et que les formes de grande dimension ont pour ainsi dire disparu.

Ces faits, comme on le voit, ont une assez grande importance dans le diagnostic différentiel de l'anémie de Biermer et des anémies symptomatiques, puisque l'on constate dans les anémies de ce dernier groupe, une augmentation légère du chiffre total des lympholeucocytes et un abaissement des autres formes lymphocytaires.

Toutefois, cette distinction n'est pas toujours aussi nette, surtout au cours des rémissions de l'anémie de Biermer. En effet, pendant ces rémissions, la formule leucocytaire tend vers la normale, au fur et à mesure que le chiffre des globules rouges se rapproche lui-même du chiffre habituel; on constate alors une élévation du pourcentage des lympholeucocytes, qui atteint 4 et 10

p. 100, et dépasse par conséquent un peu le taux habituel. Cette élévation du pourcentage coïncide, comme nous avons déjà eu l'occasion de le noter au cours des diverses affections, avec la réapparition dans le sang des éosinophiles et des mastzellen. Toutefois, même lorsque la rémission est terminée, le chiffre des lymphocytes reste élevé et, parmi ces lymphocytes, ce sont presque uniquement les formes de petite taille que l'on observe.

7° Leucémies. — Elles se divisent, d'après la formule leucocytaire en leucémies myéloïdes et en leucémies lymphoïdes et, suivant l'évolution de la maladie, en leucémies chroniques et aiguës. Il existe donc, en définitive, quatre variétés de leucémies :

- 1° Leucémie méyloïde chronique.
- 2° Leucémie lymphoïde chronique.
- 3° Leucémie myéloïde aiguë.
- 4° Leucémie lymphoïde aiguë.

Nous n'avons jamais étudié le sang de cette dernière variété ; nous nous contenterons donc de passer en revue les trois premières formes.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE. — La leucémie myéloïde chronique est caractérisée par l'hyperplasie considérable des éléments du groupe myéloïde dans les organes hématopoiétiques (moelle osseuse et rate) et par le passage dans le sang, de ces mêmes éléments hyperplasiés. On trouve ainsi dans le sang, à côté des globules rouges normaux, des normoblastes, et, à côté des polynucléaires, leurs cellules mères; ces cellules comprennent tous les éléments de filiation des granulocytes :

1° *Grands-lymphocytes*, ou lymphoïdocytes, ou myéloblastes (cellules agranuleuses).

2° *Promyélocytes*, se chargeant de granulations.

3° *Myélocytes vrais*, chargés de granulations.

4° *Métamyélocytes* en polymorphose nucléaire aboutissant à la forme terminale ou polynucléaire.

A côté de ces éléments myéloïdes, on trouve aussi des cellules du groupe lymphoïde (lymphocytes vrais, ou leucocytoïdes et lympholeucocytes); mais ces éléments sont très diminués et leur diminution est d'autant plus frappante que les formes myéloïdes hyperplasiées sont plus nombreuses. Aussi, est-il parfois nécessaire d'examiner longtemps les lames de sang, pour trouver quelques cellules lymphoïdes; leur pourcentage, en effet, s'abaisse très souvent au-dessous de l'unité (0,1, 0,2, 0,08 p. 100). Il y a lieu cependant de faire ressortir que si ce pourcentage est très abaissé, le chiffre absolu des éléments lymphoïdes n'est pas très diminué, si l'on s'en rapporte au chiffre total des globules blancs qui, dans la leucémie myéloïde chronique, atteint couramment le nombre de 150.000 à 300.000 éléments par millimètre cube, et parfois même davantage. La persistance du taux normal des formes lymphoïdes s'explique d'autant mieux que les organes lymphoïdes (ganglions, follicules clos, etc.), sont en général, pour ainsi dire, indemnes dans la leucémie myéloïde chronique.

Quant aux lympholeucocytes, leur pourcentage est, en général, très abaissé, et il faut parfois explorer longtemps les lames de sang pour rencontrer quelques rares éléments. Dans quelques cas, au contraire, leur pourcentage est plus élevé et peut atteindre 2 p. 100, ce qui correspond, par millimètre cube, à 2.000 ou 3.000 éléments.

LEUCÉMIE LYMPHATIQUE CHRONIQUE. — Contrairement à la précédente, elle est caractérisée par l'hyperplasie des cellules du type lymphoïde dans les organes hématopoïétiques correspondants (ganglions, follicules clos, corpuscules de Malpighi de la rate), et par le passage dans le sang de ces éléments hyperplasiés. Parmi ces éléments lymphoïdes qui passent ainsi dans le sang, on rencontre surtout des lymphocytes de petite taille; leur pourcentage peut atteindre 95 à 98 p. 100; toutes les autres formes sont, par suite, notablement diminuées, et ce ne sont pas seulement les polynucléaires, mais encore les lymphocytes leucocytoïdes et les lympholeucocytes. Ajoutons enfin que l'on rencontre parmi les lymphocytes vrais des formes de dimension moyenne et, parfois même, de grande taille; toutefois, ces éléments sont rares et quelquefois même absents.

Comme dans la leucémie myéloïde, les lympholeucocytes sont extrêmement rares, leur pourcentage variant de 0,1 à 0,4 p. 100. Ces faits, que l'on observe dans la leucémie lymphatique définitivement constituée, peuvent aussi se rencontrer dans la leucémie lymphatique atténuée ou subleucémie. Dans cette dernière affection, le chiffre total des globules blancs ne dépasse souvent pas 20.000 et le pourcentage des lymphocytes ne s'élève pas au delà de 65 à 70 p. 100; dans ces cas, les polynucléaires neutrophiles ont un chiffre total voisin de la normale, ainsi que les lymphocytes leucocytoïdes et les lympholeucocytes.

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE AIGÜE. — Comme la leucémie myéloïde chronique, elle est caractérisée par une hyperplasie des éléments du groupe myéloïde; toutefois, par suite de

la rapide évolution de la maladie, les cellules initiales du groupe myéloïde n'ont pas la possibilité de se différencier et de donner, par suite, naissance aux myélocytes et polynucléaires. La prolifération porte donc sur la forme cellulaire initiale, c'est-à-dire sur les grands-lymphocytes (lymphoïdocytes ou myéoloblastes). Nous devons cependant faire remarquer que cette forme macrolymphocytaire ne conserve pas son aspect initial, mais tend à prendre plus ou moins nettement les caractères propres au vieillissement des cellules : polymorphose nucléaire, étalement du protoplasma qui se charge de granulations azur; autrement dit les grands-lymphocytes deviennent atypiques et prennent l'aspect leucocytoïde; ils correspondent alors à ce que l'on appelle les cellules de Rieder. On prévoit immédiatement que dans ces conditions ils ressemblent beaucoup aux lympholeucocytes du sang normal. Un certain nombre de caractères permettent cependant de les différencier ; ce sont, en particulier :

1° *La taille* de la cellule qui, contrairement à celle du lympholeucocyte du sang normal, n'est pas toujours nécessairement grande.

2° *Les caractères du noyau* : s'il présente, en effet, une ressemblance parfois grande par sa pâleur, la finesse de sa structure et son polymorphisme avec celui du lympholeucocyte, il se caractérise néanmoins par des aspects plus variés, son découpage en lambeaux plus ou moins marqués, la présence de sillons dans les formes globuleuses et un polymorphisme parfois extrême dans les formes à noyau découpé. Quant aux grains azurophiles, ils diffèrent peu de ceux des lympholeucocytes du sang normal. Nous verrons que certains auteurs se sont basés

sur la ressemblance générale des deux cellules pour faire provenir le lympholeucocyte du lymphoïdocyte ou myéloblaste.

8° **Adénopathies et splénomégalies.** — Dans les *adénopathies*, en général aleucémiques, on observe presque toujours une augmentation du chiffre des lympholeucocytes; ce fait se constate dans la tuberculose ganglionnaire et aussi dans les affections relevant de processus néoplasiques considérés généralement comme de la lymphosarcomatose, mais qui appartiennent quelquefois au groupe désigné sous le nom de granulomatose, particulièrement étudié en Allemagne. Dans ces cas, en même temps qu'une augmentation des lympholeucocytes, il existe aussi une élévation correspondante du chiffre des lymphocytes de grande taille, et c'est surtout dans ces affections, que l'on peut observer une transition manifeste entre cette dernière forme lymphocytaire et le lympholeucocyte.

Quant aux *splénomégalies aleucémiques*, elles ne s'accompagnent pas nécessairement de modifications dans le nombre des lympholeucocytes; on observe bien quelquefois une élévation du pourcentage, mais, du fait de la leucopénie, qui existe presque toujours, le chiffre total est plutôt diminué. Ces faits s'observent dans les *splénomégalies symptomatiques* et, en particulier, dans celles qui sont consécutives aux cirrhoses du foie; mais on les rencontre aussi dans les splénomégalies dites primitives dont la maladie de Banti reste le type classique.

CHAPITRE IV

ORIGINE DU GRAND MONONUCLÉAIRE

L'exposé historique que nous avons fait dans le premier chapitre nous a permis de constater que l'on est actuellement à peu près fixé sur l'origine des lymphocytes et des leucocytes polynucléaires. La question est, au contraire, loin d'être résolue pour les grands mononucléaires ou lympholeucocytes, que Pappenheim appelle avec raison « les bêtes noires de l'hématologie ». Il est cependant possible de grouper les principales théories émises sur ce sujet en trois principales variétés :

1° **La théorie de l'origine lymphoïde** soutenue par les unicistes et, en particulier, par Maximow, Weidenreich, Ferrata et Pappenheim.

2° **La théorie de l'origine myéloïde**, défendue par Ehrlich, le chef de l'ancienne école dualiste et aussi par Nœgeli et Türk, les représentants du dualisme moderne.

3° **La théorie de l'origine endothéliale**, émise il y a plusieurs années par Patella, et soutenue encore tout récemment par cet auteur.

Nous exposerons tout d'abord cette dernière théorie, nous passerons en revue les conceptions des partisans de l'origine médullaire, puis celles de l'origine lymphatique et, dans ce dernier groupe, nous étudierons spécialement la théorie actuelle de Pappenheim.

I. — Théorie de l'origine endothéliale.

Il y a déjà plusieurs années que cette théorie toute spéciale a été soutenue par Patella; tout récemment, cet auteur l'a défendue dans un nouvel ouvrage, et nous l'avons entendu développer ses idées principales à la clinique de M. le professeur Teissier, à Lyon.

Pour Patella, les grands mononucléaires proviennent des cellules desquamées des parois artérielles; ces cellules, mises en liberté dans le sang, y subissent aussitôt des phénomènes de dégénérescence ou de « picnose » : leur noyau devient vésiculeux, le protoplasma de moins en moins abondant, et les grands mononucléaires arrivent ainsi à se transformer en mononucléaires de moyenne taille, puis en très petits mononucléaires, dont il ne reste bientôt plus que les noyaux, qui finissent eux-mêmes par disparaître complètement.

Telle est donc, pour Patella, la provenance des grands mononucléaires; quant aux formes de passage, il pense qu'elles peuvent être aussi identifiées aux autres mononucléaires et qu'elles dérivent de la même façon des parois endoartérielles, puisque l'on observe aussi, d'après cet auteur, des cellules à noyau réniforme identique à celui des formes de passage, dans les tissus endothéliaux.

Il insiste aussi tout particulièrement sur les éléments considérés par Ehrlich, comme des lymphocytes du sang et dont le pourcentage serait, pour ce dernier auteur, de 20 à 25 p. 100. Pour Patella, au contraire, ces éléments n'ont rien de commun avec les vrais lymphocytes, c'est-à-dire les représentants des tissus lymphatiques,

caractérisés par un gros noyau, entouré d'une fine couronne de protoplasma très basophile. Pour lui, les vrais lymphocytes sont extrêmement rares: leur pourcentage est, le plus souvent, exprimé par une fraction de l'unité et s'élève à peine à 1 ou 3 p. 100 au moment où l'absorption intestinale est le plus intense. Parmi les formes considérées par Ehrlich comme des lymphocytes, on trouve, d'après Patella, des cellules dont le cytoplasme, le plus souvent réduit à de petits débris, est très peu basophile, contrairement au noyau, dans un état de chromatolyse qui indique une forte dégénérescence; c'est ce qui expliquerait le pourcentage élevé d'Ehrlich, alors que l'on doit, au contraire, considérer ces éléments comme des débris cellulaires provenant des grands mononucléaires.

Cette conception de Patella est basée sur un ensemble de considérations morphologiques, physiologiques, expérimentales et sur quelques faits d'ordre pathologique. Nous allons envisager successivement ces diverses considérations.

PREUVES MORPHOLOGIQUES. — Patella fait remarquer qu'il a été frappé par le *contour polygonal* que présentent très souvent les grands et moyens mononucléaires exactement comme les cellules endothéliales. Ce contour polygonal est parfois même si accusé, qu'il présente nettement l'apparence de pointes qui viennent se placer entre les hématies voisines.

L'auteur insiste aussi sur *l'extrême finesse* que présentent les mononucléaires, puisqu'il est très facile, d'après lui, de voir nettement, par transparence, les hématies sous-jacentes.

Il explique encore la *coloration plus intense que présente très souvent la périphérie des grands mononucléaires* par le recroquevillement de leurs bords, sous l'influence de la place laissée libre par les hématies, lorsqu'elles se rétractent. Ces faits ne peuvent s'expliquer, pour l'auteur, que si l'on admet l'extrême finesse de ces éléments, qui leur permettrait ainsi de s'étirer en pointes ou de se recroqueviller.

Or, précisément, l'extrême finesse et le contour polygonal sont les principales caractéristiques des cellules endothéliales. Ce qui, d'après l'auteur, confirme encore sa théorie, c'est l'existence constatée par lui, de *placards endothéliaux* dans le sang de sujets atteints d'infections graves; or, les cellules de ces placards sont, pour Patella, absolument identiques aux grands mononucléaires et aux formes de passage : ces placards, grâce à leur extrême finesse, seraient souvent enroulés sur eux-mêmes et pourraient ainsi circuler dans les capillaires sanguins.

Patella s'efforce aussi de démontrer que les grands mononucléaires sont en voie de dégénérescence dans le sang, et pour ce, il s'appuie sur ce fait que ces cellules présentent des phénomènes de chromatolyse et de vacuolisation du protoplasma et du noyau; puis, il insiste tout particulièrement sur les diverses *granulations* qui ont été décrites dans leur protoplasma.

Pour lui, les *corps du Kurlow*, décrits dans quelques mononucléaires du sang des cobayes, n'indiqueraient nullement, comme on l'a prétendu, la vitalité et le pouvoir sécrétoire de ces éléments; ces corps, décrits par Kurlow, ne seraient autres que des protozoaires flagellés.

Patella n'admet pas non plus l'opinion de Ferrata, sur

les « *corps plasmosomiques* » décrits par ce dernier auteur dans les mononucléaires. Ferrata identifie ces granulations (obtenues par la coloration du sang à l'état frais avec le bleu de crésyl brillant) aux plasmosomes des cellules glandulaires, et les considère comme les plus nets exposants du pouvoir sécrétoire de ces éléments, démontrant leur vitalité et leur haute fonctionnalité. Patella soutient, au contraire, que ces granulations sont l'indice de la dégénérescence du protoplasma, qui a toujours tendance, lorsqu'il meurt, à se pelotonner en grumeaux et à prendre la forme de boules. Il appuie ses considérations sur ce fait que les corps plasmosomiques n'existent pas toujours, et qu'ils manquent en particulier souvent au début de la coloration dans un nombre relativement grand de mononucléaires (un peu moins que la moitié), ce qui suffirait pour leur ôter le caractère de granulations spécifiques. Enfin, il a constaté très nettement leur présence dans le cytoplasme des polynucléaires, mais seulement quelques heures après le début de la coloration (six, huit heures et davantage), lorsque ceux-ci commencent à dégénérer, ce qui prouverait nettement, d'après lui, que l'on doit considérer ces granulations comme l'indice d'une mort cellulaire.

Il en est de même, pour Patella, des *granules rouge rubis* de Pappenheim, mis en évidence dans le cytoplasme des mononucléaires avec le vert de méthyle-pyronine; il les considère, contrairement à Pappenheim, comme le résultat d'un phénomène de dégénérescence, résultant de la coagulation des albumines. En effet, cette réaction s'observerait également dans les polymorphes, lorsqu'on examine la préparation cinq ou six heures après l'avoir

étudiée à l'état frais; c'est qu'au bout de ce laps de temps les polynucléaires ont pu subir un commencement de dégénérescence. D'ailleurs, ce phénomène s'observerait aussi très nettement dans les cellules hépatiques en état d'histolyse, ce qui confirmerait sa théorie, d'après laquelle les mononucléaires arriveraient dans le sang à l'état de cellules en voie de dégénérescence.

L'auteur insiste peu sur les *granulations azur* des mononucléaires; il se contente seulement de faire remarquer que « ses connaissances sur ces granulations sont trop peu profondes pour que leur présence, tout autre que constante, dans les mononucléaires, puisse être invoquée pour prouver que les mononucléaires qui les possèdent sont des éléments pourvus de vitalité et de fonctionnalité dans le sang » (Patella).

PREUVES EXPÉRIMENTALES. — Pour démontrer l'identité des mononucléaires avec des cellules endothéliales ayant cessé de vivre, Patella les a comparés aux cellules obtenues en raclant la surface interne de l'aorte d'un chien, dont le cœur n'avait pas cessé de battre, et il constata que ces cellules endothéliales ainsi obtenues à l'état vivant étaient très différentes des mononucléaires du sang. Au contraire, la même opération, pratiquée sur l'aorte d'un chien mort, laissée pendant deux ou trois jours dans du sérum isotonique, permettait d'obtenir des cellules endothéliales ayant cessé de vivre et en tout semblables aux mononucléaires.

Patella soutient aussi qu'il est possible, par le massage ou par tout traumatisme portant sur les extrémités, de faire apparaître dans le sang un grand nombre de mo-

mononucléaires; or, ce fait s'expliquerait par une exfoliation intense des endothéliums, due à l'action physique, produite par le massage.

PREEVES PHYSIOLOGIQUES. — Patella s'appuie aussi sur quelques *données physiologiques*: Il explique, en particulier, la mononucléose de l'enfant, par l'activité de la prolifération vasculaire pendant la croissance, et celle du vieillard, par la généralisation des lésions aux vaisseaux sanguins, ce qui entraînerait une desquamation endothéliale abondante.

PREEVES PATHOLOGIQUES. — Patella a étudié surtout les mononucléaires dans la pneumonie et la typhoïde. Dans cinq cas de cette dernière affection, il a constaté la présence d'un grand nombre de mononucléaires coïncidant avec la gravité de la maladie. Aussi, l'apparition de nombreuses cellules mononucléaires dans le sang est-elle, pour Patella, en rapport avec l'intensité de la lésion; mais il faut tenir compte, d'après lui, de ce fait que, plus le processus infectieux est intense, plus la fragilité des mononucléaires devient considérable, si bien que ces éléments présentent alors au plus haut degré des phénomènes d'histolyse et deviennent presque méconnaissables. Toutefois, d'après Patella, il est possible, par un examen attentif, de découvrir, sous forme de granulations grossières et de débris cellulaires, les restes des mononucléaires arrivés à leur phase ultime de désintégration.

Telle est, résumée dans ses points importants, la conception de Patella. Cette théorie, qui n'est pas acceptée par la grande majorité des hématologistes, est passible

de nombreuses critiques; nous allons les examiner successivement en suivant l'ordre qui nous a servi pour exposer la genèse endothéliale des grands mononucléaires.

Critiques de la théorie de Patella. — Nous nous occuperons, tout d'abord, des caractères morphologiques décrits par Patella; le *contour polygonal* des mononucléaires n'a pas été observé par la plupart des auteurs. Carpi, en particulier, a constaté que le contour polygonal et les prolongements épineux des mononucléaires se présentent très rarement lorsque la fixation a été faite par l'alcool méthylique ou l'alcool-éther; par contre, une chaleur trop intense peut faire apparaître ces caractères. Nous avons aussi très rarement observé le contour polygonal; nous avons seulement constaté son existence, ainsi que celle des prolongements épineux lorsque les mononucléaires sont au contact d'hématies qui agissent alors probablement par pression sur le bord du protoplasma pour lui donner l'apparence polygonale; d'ailleurs, ce fait n'est pas spécial aux mononucléaires et s'observe également dans les mêmes conditions pour les polynucléaires. Cet aspect polygonal est très rare dans les préparations bien faites.

Nous ne croyons pas non plus qu'il soit nécessaire d'expliquer la *coloration plus intense de la périphérie* du protoplasma, que nous avons souvent constatée, par le recroquevillement des bords; nous n'avons pas observé ce recroquevillement sur les lames de sang bien préparées, et nous pensons que la différence de coloration du protoplasma est due à ce fait que très souvent les grains azur sont disposés en très grand nombre, tassés les uns

contre les autres, sous forme de petits bâtonnets à la périphérie des lympholeucocytes.

La question des *granulations* des lympholeucocytes n'est pas encore très approfondie, qu'en s'adresse aux granulations rouge rubis, aux corps plasmosomiques de Ferrata, ou aux grains azur de Wolff et Michaëlis. Il est incontestable que ces granulations ne se présentent pas avec les caractères de rigoureuse spécificité que l'on reconnaît, depuis Ehrlich, aux granulations α , ϵ , γ , des polynucléaires; mais rien ne prouve qu'on doive s'appuyer sur elles pour en faire des témoins certains d'une dégénérescence du protoplasma.

L'examen histologique a permis à Carpi de montrer que les corps plasmosomiques découverts par Ferrata n'étaient pas dichroïques par le bleu de crésyl brillant, et que, par suite, la présence de ces granulations n'était pas l'indice d'une désintégration cellulaire.

Si nous examinons les *données expérimentales* de Patella sur l'aorte du chien, nous voyons qu'elles paraissent un peu artificielles. Si les faits se passaient dans la réalité comme Patella les reproduit expérimentalement, on devrait trouver toutes les transitions entre la cellule récemment desquamée de la paroi endothéliale et la cellule plus ancienne, à moins d'admettre, ce qui est évidemment purement hypothétique, que c'est seulement après un certain degré de vieillissement, toujours le même, que la cellule desquame de la paroi vasculaire.

Comme Patella, Grawitz a aussi constaté l'existence non douteuse d'une mononucléose après un massage; mais il ne croit pas qu'il s'agisse d'une desquamation vasculaire, et il pense que le massage agit tout aussi bien

sur les ganglions et les vaisseaux lymphatiques pour accélérer la circulation lymphatique, qui entraînerait ainsi dans le sang une plus grande quantité de lymphocytes et de mononucléaires. Il est également possible d'expliquer la richesse du sang de l'enfant en mononucléaires par l'intense prolifération ganglionnaire et l'activité du système lymphatique, que l'on observe à cet âge.

Les arguments d'ordre pathologique fournis par Patella à l'appui de sa théorie ne sont pas plus probants. Pappenheim a fait remarquer qu'il n'a jamais constaté que la mononucléose fut un phénomène constant et régulier au cours des maladies vasculaires chroniques. Nous ajouterons que dans le sang pathologique (pneumonie, typhoïde) où le pourcentage des formes mononucléaires établi par Patella, paraît si élevé, ce n'est pas seulement parce que l'auteur réunit toutes les formes mononucléaires, mais parce qu'il fait intervenir dans son pourcentage tous les débris chromatiques qu'on trouve en nombre souvent considérable sur les lames de sang étalé. Or, il est incontestable qu'il est bien difficile de tabler sur ces débris, parce que rien ne prouve qu'ils ne soient pas dus à la manœuvre de l'étalement elle-même, et qu'un certain nombre, tout au moins, ne puisse provenir des formes polynucléées, neutrophiles surtout; on peut, en effet, remarquer, à côté des débris de chromatine déformés, des granulations ϵ , qui décèlent leur origine.

Pour Carpi, il n'est guère possible, biologiquement, qu'un quart des cellules blanches du sang soit constitué par des cadavres cellulaires, d'autant plus que l'appareil hématopoiétique possède des organes dépurateurs suffi-

sants. De plus, il fait remarquer qu'à l'état normal, le nombre des lymphocytes et des mononucléaires est constant, ce qui ne serait pas, si ces mononucléaires étaient des débris cellulaires.

Quant à la filiation que Patella accepte du lympholeucocyte évoluant vers le moyen mononucléaire, et la forme de petite taille, elle vient à l'encontre des données générales acceptées en hématologie: la rétraction de la cellule est, en effet, plutôt un processus évolutif qu'un processus dégénératif; le mode de vieillissement naturel est, au contraire, l'agrandissement de la cellule par l'étalement du protoplasma et la polymorphose nucléaire.

Toutes ces critiques nous paraissent suffisantes pour qu'il nous soit permis de ne pas accepter l'ensemble de la théorie de Patella. Assurément, il peut exister dans le sang, des cellules endothéliales, desquamées des vaisseaux, comme l'ont montré les recherches faites par Spadara sur le sang de l'homme et des animaux; mais, comme cet auteur le fait remarquer, on les rencontre d'une façon inconstante: leur nombre est tout à fait restreint, et ces cellules se différencient des lympholeucocytes par leurs dimensions énormes(jusqu'à 50μ), par un noyau petit, souvent excentrique, constitué par un réticulum chromatique peu accentué.

C'est aussi l'opinion de Carpi; mais ces cellules endothéliales sont extrêmement rares, et il est incontestable qu'à côté de ces formes, il existe des lympholeucocytes dont le noyau ne présente nullement l'aspect picnotique décrit par Patella, et qu'on ne peut pas identifier aux cellules endothéliales. Il est donc nécessaire d'attribuer aux grands mononucléaires une autre origine.

Nous allons examiner tout d'abord les conceptions des partisans de l'origine myéloïde.

II. — Théories de l'origine myéloïde.

Les auteurs qui rattachent le grand mononucléaire à la série myéloïde sont les représentants de l'école dualiste; pour cette école, ces cellules appartiennent au groupe myéloïde; elles se rapprochent, par conséquent, des granulocytes et s'éloignent au contraire des lymphocytes.

C'est la conception d'Ehrlich, le chef de l'école dualiste. Il nie toute parenté entre le lympholeucocyte et le groupe lymphocytaire. « Toute leur morphologie les sépare, et il n'existe pas de formes de transition entre eux. » Le lympholeucocyte diffère en effet du groupe lymphocytaire, d'après Ehrlich, par les caractères du protoplasma et ceux du noyau : protoplasma fortement basophile, et noyau intensément coloré chez les éléments lymphocytaires; au contraire, protoplasma faiblement basophile et noyau de teinte pâle chez les lympholeucocytes. Il fait provenir ces cellules de la moelle osseuse, et il les considère comme étant destinées à se transformer en polynucléaires en passant par le stade intermédiaire des types dits « de transition ».

La plupart des auteurs ne séparent pas aussi catégoriquement les deux groupes cellulaires décrits par Ehrlich : lymphocyte, d'une part, d'origine lymphatique, évoluant vers le moyen mononucléaire; grand mononucléaire, d'autre part, d'origine médullaire, donnant naissance aux polynucléaires.

Pappenheim, en effet, a bien fait remarquer que les

caractères différentiels indiqués ci-dessus par Ehrlich, ne sont pas immuables, et que les différences signalées d'ordinaire ne présentent aucune constance. « Il y a simplement, entre ces deux formes, des modifications graduelles de stades d'évolution ontogénétique et non des différences spécifiques. »

Nous ajouterons que, au cours des divers états pathologiques, on constate souvent un rapport entre la variation des lymphocytes de grande taille et celle des lympho-leucocytes, et plusieurs auteurs ont montré que, dans certains cas de lymphosarcomatose, on peut observer des formes de transition très nettes entre les cellules lymphocytaires et les grands mononucléaires.

Quant à la deuxième partie de la conception d'Ehrlich, d'après laquelle les types de transition seraient les cellules intermédiaires aux grands mononucléaires et aux polynucléaires, elle n'est plus admise aujourd'hui par la majorité des hématologistes. L'accord est à peu près complet sur ce point pour considérer les formes dites « de passage » comme des cellules mûres, arrivées au stade ultime de leur développement et, par suite, incapables de se transformer en granulocytes.

L'étude du sang pathologique a, en effet, permis de démontrer que les véritables formes de passage, c'est-à-dire le premier stade des cellules qui doivent évoluer vers le groupe des granulocytes, étaient représentés par le métamyélocyte à protoplasma oxyphile, que l'on rencontre seulement dans le sang, au cours de certains états pathologiques.

A côté de la théorie d'Ehrlich, nous devons placer les conceptions des représentants du néo-dualisme : Ziegler,

Türk, Nægeli, qui font dériver le grand mononucléaire du myéloblaste qui, pour tous ces auteurs, est la cellule souche initiale myéloïde.

Ziegler considère le grand mononucléaire comme une forme vieillie du myéloblaste: ce serait une cellule virtuellement granuleuse, comparable aux myélocytes lymphoïdes de la moelle osseuse.

Pour Nægeli, les grands mononucléaires proviennent du myéloblaste par différenciation; ces cellules sont des éléments granuleux; pour cet auteur, en effet, les grains azur observés dans les lympholeucocytes ne doivent pas être considérés comme de véritables granulations azurophiles; on doit les considérer comme des granulations neutrophiles incomplètement mûres. Par suite, les lympholeucocytes seraient, pour cet auteur, des promyélocytes granuleux neutrophiles incomplètement développés:

Türk soutient une théorie analogue: pour lui, les grands mononucléaires constitueraient un système rudimentaire de leucocytes voisins des cellules myéloïdes, mais incapables de se différencier hautement. Ils proviendraient surtout de la rate, d'où le nom de splénocytes qu'il leur a donné. Il rejette les diverses dénominations précédemment données aux grands mononucléaires, celle de « leucocyte lymphoïde » d'Helly, ou celle de lympholeucocyte, car il est convaincu que ces éléments n'ont rien de commun avec les lymphocytes; aussi propose-t-il le terme de splénocyte, ou simplement de grand mononucléaire. L'auteur base son hypothèse sur plusieurs données importantes :

1° Les grands mononucléaires contiennent, aussi bien

à l'état normal que pathologique, des granulations rudimentaires d'une extrême finesse, qu'il compare aux grains de poussière, et qu'on peut mettre en évidence par le Romanowsky-Leishmann, ou le bleu de méthylène-éosine. Il admet que ces granulations dites « azur » extrêmement fines, se différencient nettement des autres granulations, par ce fait qu'elles ne sont pas entourées d'une zone claire, et qu'elles ressemblent, par leur coloration et leurs caractères physiques, à celles des leucocytes neutrophiles incomplètement transformés.

2° Les grands mononucléaires suivent toujours, dans les maladies infectieuses, une marche parallèle à celle des neutrophiles et tout à fait opposée à celle des lymphocytes. Il soutient aussi qu'il a remarqué dans certaines maladies infectieuses graves, et dans certaines leucémies, des cellules appartenant indubitablement au groupe des splénocytes, qui présentaient les mêmes caractères que les cellules lymphoïdes de la moelle ou myéloblastes.

3° L'auteur a remarqué dans le sang de sujets atteints de leucémies myéloïdes, des cellules qui semblent être des éléments qui marquent la transition entre les grands mononucléaires et les myélocytes neutrophiles. En particulier, dans un cas de leucémie myéloïde, il était impossible d'établir une différence entre les myélocytes en voie de différenciation et d'autres cellules très nombreuses qui présentaient tous les caractères des splénocytes. Türk soutient, de plus, avoir remarqué dans le protoplasma de ces éléments qui ressemblaient à des splénocytes, la présence de granulations basophiles et éosinophiles rudimentaires.

Ainsi, Türk considère les lympholeucocytes comme

des cellules granuleuses d'origine myéloïde, incomplètement différenciées et provenant des myéloblastes; ils constitueraient un groupe à part dans la série myéloïde, et se formeraient lorsque la différenciation des myéloblastes vers les diverses variétés de myélocytes se trouve interrompue; autrement dit, ce seraient pour lui des formes âgées de myéloblastes arrêtés dans leur évolution.

Critique des théories de l'origine myéloïde. — Cette conception des dualistes n'est pas acceptée par les unicistes. Nous avons vu, en effet, dans notre premier chapitre, que les unicistes, et Pappenheim en particulier, se refusent à admettre la spécificité du myéloblaste, qu'ils identifient au grand-lymphocyte, en se basant sur les caractères morphologiques de ces éléments. Si cette origine, acceptée par les dualistes peut, jusqu'à un certain point, se soutenir, la critique s'impose pour ce qui concerne les caractères communs acceptés par Türk et Nœgeli en particulier, du lympholeucocyte et des granulocytes mono ou polynucléés. Il résulte, en effet, des recherches de Pappenheim sur le sang de l'homme et de plusieurs animaux (lapin, cobaye) et sur le sang des oiseaux, que cet auteur n'a jamais rencontré de granulations neutrophiles ou pseudo-éosinophiles dans le cytoplasme des lympholeucocytes. Ces éléments, pour Pappenheim, ne renferment que des grains azur; ce qui le démontre, c'est qu'on retrouve ces granulations avec leurs caractères spéciaux dans les lympholeucocytes d'animaux qui ne possèdent pas de leucocytes neutrophiles; d'ailleurs, ces granulations azur ne sont pas colorées par les

colorants ordinaires, qui colorent les grains neutrophiles. On peut bien trouver dans le sang de l'homme des mononucléaires et des cellules à noyau réniforme, pourvues de véritables granulations neutrophiles, mais, dans ce cas, le sang est pathologique, et l'on se trouve alors en présence de myélocytes qui ne doivent pas être confondus avec les lympholeucocytes.

Nous ajouterons que dans le sang de la leucémie myéloïde aiguë la confusion peut être possible entre les lympholeucocytes vrais et les cellules dites de Rieder, celles-ci étant incontestablement des formes vieilles des grands-lymphocytes; elles présentent des grains azur identiques à ceux des lympholeucocytes normaux et ne diffèrent de ces derniers éléments que par les caractères du noyau. Mais aucune confusion ne nous paraît possible entre ces cellules de Rieder, si nombreuses soient-elles, et les éléments myéloïdes granuleux à granulations α , ϵ , γ , qui existent à côté d'eux, dans le même sang de la leucémie myéloïde aiguë.

Enfin, contrairement aux observations de Türk, nous avons constaté que, dans les maladies infectieuses, les lympholeucocytes, loin de suivre une marche parallèle à celle des polynucléaires neutrophiles, présentent, au contraire, des relations avec la variation des lymphocytes normaux de grande taille. C'est l'ensemble de ces diverses considérations qui vont permettre à d'autres auteurs de rattacher les grands mononucléaires, non plus à la série myéloïde, mais au contraire, à la série lymphatique.

III. — Théories de l'origine lymphoïde.

Nous devons distinguer, parmi les théories de l'origine lymphoïde, deux conceptions principales :

1° Celle de Jolly, Maximow et Weidenreich.

2° Celle de Pappenheim et Ferrata.

1° THÉORIE DE JOLLY, MAXIMOW ET WEIDENREICH. — Pour ces auteurs, tous les éléments mononucléés du sang forment une même famille; ils ne différencient pas les deux formes lymphocytaires, grandes et petites. L'élément primordial est le lymphocyte de petite taille d'Ehrlich; cette cellule, en vieillissant, donne le moyen mononucléaire qui se transforme lui-même pour revêtir l'aspect du grand mononucléaire et du type de transition, qui représente l'élément terminal de la famille. Ces auteurs basent leur théorie sur les caractères communs qu'ils accordent à toutes les cellules mononucléées : basophilie du protoplasma, noyau nucléolé, présence de grains azurophiles. Au fur et à mesure que les cellules se différencient, le protoplasma devient moins basophile, le volume de la cellule augmente, les modifications du noyau apparaissent (échancrures, disparition du nucléole), et l'on voit se différencier progressivement dans le protoplasma les corps plasmosomiques : ce sont des granulations, mises en évidence par le bleu de crésyl brillant, que Ferrata a identifié aux plasmosomes des cellules glandulaires, et qui, pour cet auteur, démontreraient non seulement la vitalité des mononucléaires, mais encore leur haute fonctionnalité dans le sang.

Cette conception a été acceptée par beaucoup d'hématologistes. Wolff se range à cette théorie et se base pour cela sur l'existence de granulations azur dans toutes les cellules lymphoïdes. Gugliemo Schifone arrive aussi à la même conception, après avoir fait l'étude comparée du sang d'une quinzaine d'espèces de mammifères et d'une dizaine d'oiseaux. Micheli rapproche aussi les mononucléaires des lymphocytes vrais; il fait remarquer que dans certains cas, le nombre des grands mononucléaires augmente, alors que celui des lymphocytes reste normal, mais que, cependant, il existe des leucémies lymphatiques du type splénoïde (Pappenheim) où l'on observe un grand nombre de grands mononucléaires qui accompagnent les lymphocytes de petites et de grandes dimensions.

Ainsi, tous ces auteurs soutiennent l'étroite parenté des cellules mononucléées. La filiation de ces éléments est, pour eux, l'inverse de celle qui est admise par Pателя, qui place le grand mononucléaire à la tête des autres cellules lymphoïdes. Cette théorie est passible de quelques objections.

Critique. — Pappenheim et Ferrata ont montré qu'il n'y avait pas de continuité parfaite entre toutes les cellules mononucléées. Il convient, en effet, de rapprocher le lymphocyte leucocytoïde du lymphocyte de petite taille; car il existe des transitions entre ces deux cellules; ces formes intermédiaires sont représentées par des lymphocytes dont le protoplasma devient plus abondant, se charge de grains azur et dont le noyau devient moins régulier et excentrique, si bien qu'on doit considérer le

lymphocyte leucocytoïde ou moyen mononucléaire comme la forme de vieillissement du lymphocyte de petite taille.

Par contre, il n'y a pas identité entre le lympholeucocyte et le lymphocyte leucocytoïde. Si l'on se sert, en effet, du colorant de Giemsa, on constate que le noyau du lympholeucocyte est assez irrégulier, souvent réniforme et parfois lobé; mais il est pâle et uniformément coloré; le noyau du lymphocyte leucocytoïde est, au contraire, généralement, plus régulier, de teinte foncée et présente deux zones différemment colorées, la périphérie étant plus sombre que la partie centrale. Le protoplasma diffère aussi chez ces deux éléments : il est très faiblement basophile chez le lympholeucocyte et renferme des grains azur d'une finesse extrême; celui du lymphocyte leucocytoïde est assez fortement basophile et présente des granulations azur d'assez grande dimension, sphériques et disséminées irrégulièrement.

Assurément, on pourrait soutenir que ces différences morphologiques ne suffisent pas pour séparer les lympholeucocytes du groupe lymphocytaire proprement dit (lymphocytes de petite taille et leucocytoïdes), et que les caractères distinctifs précités s'acquièrent par le vieillissement cellulaire. Mais, dans ce cas, on observait toutes les formes de transition entre les lymphocytes leucocytoïdes et des lympholeucocytes, ce qui n'a pas été constaté. De plus, l'étude du sang pathologique nous a montré qu'il n'y avait aucune relation entre l'évolution des grands mononucléaires et des lymphocytes leucocytoïdes au cours des divers états morbides.

L'ensemble de tous ces faits permirent à Pappenheim

et Ferrata de séparer les lympholeucocytes des lymphocytes petits et leucocytoïdes et les amenèrent à attribuer aux grands mononucléaires une autre origine.

2° THÉORIE DE PAPPENHEIM ET FERRATA. — Ces auteurs avaient montré, par la critique de la théorie de l'origine myéloïde, que l'on devait refuser aux lympholeucocytes toute connexion avec les cellules myéloïdes; il ne restait donc plus qu'à faire provenir le lympholeucocyte soit du lymphocyte de grande taille, soit de la cellule ancestrale primitive ou grand-lymphocyte. C'est en effet à cette dernière conception que s'était tout d'abord rangé Pappenheim. Mais une nouvelle étude lui a fait abandonner son ancienne théorie; car ces deux formes cellulaires sont assez éloignées par leurs caractères morphologiques. En effet, le grand-lymphocyte est caractérisé par ses grandes dimensions pouvant atteindre 20μ , et parfois même davantage; le noyau est rond ou ovale, bien coloré, et on y remarque la présence d'un ou deux nucléoles; il est entouré d'une fine sertissure de protoplasma très basophile, dans lequel on peut faire apparaître parfois quelques rares granulations azur. Ces caractères permettent de le différencier du lympholeucocyte qui, nous le savons, possède un noyau pâle, plus ou moins lobé, dépourvu de nucléoles, et un protoplasma large, faiblement basophile, et pourvu de très fines et nombreuses granulations azur.

On pourrait penser que ces différences peuvent s'acquérir par le vieillissement cellulaire; mais nous savons que les formes vieilles des grands-lymphocytes sont représentées par les cellules dites « de Rieder », que l'on

rencontré dans le sang des leucémies aiguës. Or, si le protoplasma de ces cellules devient plus abondant, moins basophile, et se charge de grains azur, leur noyau fortement découpé, bosselé, caractérisé par la présence de sillons très nets qui le traversent, permet, le plus souvent, de différencier ces cellules des lympholeucocytes.

Cette provenance du grand-lymphocyte étant donc écartée, il ne restait plus qu'à rapprocher le lympholeucocyte du lymphocyte de grande taille du sang normal, puisque c'était la seule forme cellulaire à laquelle on ne l'avait pas encore rattaché. C'est précisément à cette dernière conception que se rangent actuellement Pappenheim et Ferrata, qui *considèrent le lympholeucocyte comme la forme de vieillissement du lymphocyte de grande taille du sang normal*, forme cellulaire que l'on rencontre surtout dans le sang du nouveau-né et assez rare dans le sang de l'adulte.

Le rapprochement du lympholeucocyte avec ce dernier élément est basé sur des *considérations morphologiques* qui ont été bien mises en évidence par Pappenheim et Ferrata. Si l'on compare, en effet, ces deux cellules, on remarque qu'elles possèdent une *morphologie à peu près identique*.

Le *protoplasma* de ces deux éléments est faiblement basophile et contient des granulations azur identiques qui sont seulement plus abondantes dans le lympholeucocyte.

Le *noyau* aussi présente beaucoup de ressemblance et est seulement un peu plus coloré et plus régulier chez le lymphocyte de grande taille.

Ces caractères que l'on observe dans le sang de l'homme sont encore beaucoup plus nets lorsqu'on étudie le

sang du cobayé. En effet, Pappenheim et Ferrata ont montré que dans le sang de cet animal, *on peut observer toutes les formes de transition entre les lymphocytes de grande taille et les lympholeucocytes*; nous avons vu, de plus, dans notre second chapitre, que ces auteurs ont pu mettre en évidence dans ces deux variétés cellulaires l'existence de corps de Kürlow, qui évoluent graduellement dans les lymphocytes de grande taille et les lympholeucocytes, pour revêtir leurs caractères typiques dans les types de transition. L'ensemble de ces caractères morphologiques permet, nous semble-t-il, de rapprocher les lympholeucocytes des lymphocytes de grande taille du sang normal, dont ils ne diffèrent que par les caractères propres au vieillissement cellulaire.

L'étude que nous avons faite précédemment sur le sang *au cours des divers états morbides*, va nous permettre de confirmer cette donnée nouvelle.

Nous avons vu, en effet, en étudiant les variations des lympholeucocytes dans les diverses infections qu'il y a souvent un même rapport entre l'évolution de ces éléments et celle des lymphocytes de grande taille.

Ce parallélisme s'observe surtout dans les maladies du sang.

Nous avons fait remarquer, en effet, dans notre chapitre précédent, que dans les anémies dues au cancer, lorsque le chiffre total des globules blancs reste voisin de la normale, on constate une augmentation parallèle des lympholeucocytes et des lymphocytes de grande taille; nous retrouvons cette même augmentation des deux variétés cellulaires dans les cas de chlorose.

Nous avons vu que dans l'*anémie de Biermer*, les lym-

phôleucocytes deviennent extrêmement rares dans le sang circulant et qu'on observe en même temps une disparition presque complète des lymphocytes de grande taille.

Dans la *leucémie myéloïde chronique*, où toutes les formes cellulaires myéloïdes sont considérablement augmentées, on constate au contraire un pourcentage très abaissé des lympholeucocytes et des lymphocytes de grande taille; ces faits nous montrent nettement que les lympholeucocytes, dont le nombre n'est pas augmenté, malgré la réaction intensive du tissu myéloïde, ne doivent pas être considérés comme appartenant au groupe myéloïde.

Dans la *leucémie lymphatique chronique*, où le pourcentage des lymphocytes de petite taille est très élevé, on trouve, au contraire, très peu de lymphocytes de grande taille; quant aux lymphocytes leucocytoïdes et aux lympholeucocytes, ils sont devenus extrêmement rares. Cette discordance entre le chiffre des lymphocytes de petite taille et celui des lymphocytes leucocytoïdes peut s'expliquer aisément si l'on admet que dans cette affection, la production des lymphocytes est si rapide qu'ils n'ont pas le temps nécessaire pour évoluer et arriver à leurs formes de vieillissement, comme à l'état normal. On pourrait expliquer de la même façon le pourcentage extrêmement réduit des lympholeucocytes.

Enfin, dans les *adénopathies aleucémiques*, les *adénopathies ganglionnaires*, et surtout les *lymphosarcomatoses*, on observe, en même temps qu'une augmentation considérable du chiffre des lymphocytes de grande taille, un accroissement parallèle des lympholeucocytes. On

a, de plus, observé, dans les affections que les Allemands ont décrites sous le nom de granulomatose, une transition manifeste entre les lymphocytes de grande taille et les grands mononucléaires.

L'ensemble de tous ces faits nous montre suffisamment qu'il existe une relation étroite entre les lympholeucocytes et les lymphocytes de grande taille, au cours des divers états morbides.

Ces considérations, jointes à la similitude des caractères morphologiques précités, nous permettent d'accepter la théorie de Pappenheim et Ferrata et de considérer le lympholeucocyte comme la forme de vieillissement du lymphocyte de grande taille du sang normal.

Cette donnée nous semblant désormais acquise, il reste encore à rechercher l'origine du lymphocyte de grande taille. Cette origine n'est pas entièrement élucidée; et Pappenheim hésite à le faire provenir soit directement du grand-lymphocyte des centres germinatifs, soit indirectement de cette cellule, par l'intermédiaire du lymphocyte de grande taille des sinus périfolliculaires. Son origine, uniquement splénique, que certains auteurs ont soutenue en donnant au lympholeucocyte le nom de splénocyte, ne saurait être acceptée, puisque le nombre des lympholeucocytes augmente après la splénectomie. (Pappenheim.)

En définitive, *Pappenheim et Ferrata réunissent dans un même groupe le lymphocyte de grande taille du sang normal, le grand mononucléaire et le type de transition.* Ces éléments, pour ces auteurs, sont absolument distincts des cellules myéloïdes et se séparent aussi, mais d'une façon moins absolue, des cellules lymphocytaires

de petite taille (lymphocytes vrais petits et lymphocytes leucocytoïdes). Ce sont également des lymphocytes vrais et leucocytoïdes, mais de grandes dimensions. Le grand mononucléaire et le type de transition, formes vieilles du lymphocyte de grande taille, pourraient être désignés sous le nom de lymphocytes de grande taille leucocytoïdes; mais cette dénomination doit être écartée, à cause de la confusion possible avec le terme de lymphocyte leucocytoïde, qui désigne le lymphocyte de petite taille vieilli. Le terme de splénocyte, qui semblerait indiquer une origine uniquement splénique, est également à rejeter. Le mot de lympholeucocyte, quoique meilleur, n'est pas parfait, car il ne comprend pas le lymphocyte vrai de grande taille. C'est pourquoi Pappenheim et Ferrata, en attendant une dénomination meilleure, proposent le terme de « *grands monocytes* », qui ne préjuge rien et désigne le lymphocyte vrai de grande taille, le grand mononucléaire et le type de transition).

Ainsi, Pappenheim et Ferrata arrivent à diviser les cellules blanches du sang normal en trois variétés :

- 1° Les *lymphocytes* (de petite taille et leucocytoïdes).
 - 2° Les *grand monocytes* (lymphocyte de grande taille, grand mononucléaire et type de transition).
 - 3° Les *granulocytes*.
-

CHAPITRE V

PHYSIOLOGIE DU GRAND MONONUCLÉAIRE

Les grands mononucléaires, comme tous les globules blancs en général, sont de véritables petits organismes unicellulaires, dont la comparaison avec les amibes a souvent été faite. Ils sont doués, comme tels, des trois grandes fonctions inhérentes à tout organisme vivant : la motilité, la sensibilité, la fonction sécrétoire ou digestive. Nous les étudierons successivement.

1° MOTILITÉ. — La propriété motrice que possèdent les grands mononucléaires se manifeste suivant **deux** modes principaux : la motilité sur place produisant les « mouvements amœboïdes », et la motilité avec déplacement du globule, qui comprend surtout la diapédèse. On peut observer les mouvements amœboïdes en examinant une préparation de sang frais à la chambre chaude; on voit alors les grands mononucléaires pousser des pseudopodes, qui prennent tantôt l'apparence d'aiguilles, tantôt celle d'expansions plus larges; toutefois, ces pseudopodes sont moins longs et moins volumineux que ceux des polynucléaires, et les mouvements amœboïdes sont beaucoup plus lents. De même la diapédèse, que l'on peut observer dans les capillaires du mésentère de la

grenouille, est toujours moins active que chez les polynucléaires.

2° SENSIBILITÉ. — Cette propriété est plus développée. C'est elle que l'on observe dans les expériences d'inoculation intrapéritonéale d'hématies d'oie ou de spermatozoïdes. Leber avait donné à cette sensibilité le nom de *chimiotaxie*. Ce terme désigne la propriété que possèdent les grands mononucléaires en particulier, et plus généralement tous les globules blancs, de réagir à certains agents chimiques, dans le sens de l'attraction ou de la répulsion. En réalité, cette sensibilité est plus étendue qu'aux substances chimiques. On différencie, en effet :

1° Une *sensibilité tactile*, qui joue un rôle dans l'englobement des substances inertes.

2° Une *sensibilité aux agents physiques* (température et pression).

3° Une *sensibilité aux agents chimiques*, la plus importante de toutes, qui peut se manifester dans le sens *attractif* (chimiotaxie positive) ou dans le sens *répulsif* (chimiotaxie négative).

3° FONCTION DIGESTIVE ET SÉCRÉTOIRE : MACROPHAGIE. — Le nom de « *macrophages* » a été donné par Metchnikoff aux grands mononucléaires pour rappeler leur principale fonction, qui consiste dans l'absorption de corps étrangers volumineux.

Il fait opposition au terme de « *microphages* », qui désigne les polynucléaires, dont le rôle est surtout de phagocyter les microorganismes.

Les manifestations de ce pouvoir phagocytaire des grands mononucléaires sont assez restreintes dans le sang circulant; elles se passent surtout dans les milieux conjonctifs, où ces cellules trouvent, après diapédèse, des conditions plus favorables à leur activité.

De nombreuses expériences mettent en évidence l'existence de cette phagocytose. Si l'on injecte, en effet, dans le péritoine d'un cobaye, des substances facilement reconnaissables, comme des globules du sang d'oie, et si on examine au microscope des gouttes de l'exsudat qui s'est produit au point inoculé, on voit arriver bientôt des grands mononucléaires, qui entourent les corps étrangers, les captent, grâce à leurs pseudopodes, et les transforment très rapidement en fines granulations, rendues très vite méconnaissables.

Les macrophages, qui peuvent absorber certains agents animés, très résistants, comme le bacille de Koch, celui de la lèpre, le spirille d'Obermeyer, ont surtout pour rôle d'englober des corps cellulaires volumineux; c'est ainsi qu'ils détruisent les globules rouges inaptes à l'hématose, les polynucléaires dégénérés, et même les macrophages devenus incapables d'exercer leurs fonctions.

Ce pouvoir phagocytaire des grands mononucléaires s'exerce surtout au cours du *paludisme*, dont la formule leucocytaire est caractérisée, comme on le sait, par une mononucléose très intense. Metchnikoff a bien montré que dans cette affection, seuls les grands mononucléaires sont phagocytaires; on observe souvent, dans le sang des paludéens, des grands mononucléaires qui présentent dans leur protoplasma des *inclusions mélanifères* prove-

nant de la digestion intra-cellulaire des hématozoaires phagocytés.

Beaucoup d'autres éléments peuvent être détruits de la même façon : dans les atrophies musculaires, ce sont les grands mononucléaires devenus macrophages, qui absorbent les fibres musculaires dégénérées; dans le ramollissement cérébral, ce sont encore les macrophages qui se chargent de la myéline des fibres nerveuses et constituent les corps granuleux de Glügge; dans les poumons, ce sont les grands mononucléaires diapédésés qui absorbent les particules de charbon et de fer introduites dans les voies respiratoires (cellules à poussières du poumon anthracosique ou staubzellen).

Comme on le voit, le rôle du macrophage est considérable et s'adresse aux éléments les plus variés. L'assimilation et la digestion de tous ces corps étrangers incorporés est rendue possible, grâce à la production dans le protoplasma d'un ferment digestif spécial, la macrocytase de Metchnikoff.

Macrocytase. — Cette substance endoprotoplasmique ne passe dans le sérum sanguin que lorsque le macrophage est détruit. Elle a été appelée *alexine* par Bordet ou encore *complément* par Ehrlich. Elle ne suffit pas, à elle seule, pour exercer son action; il lui faut l'aide d'une substance spéciale, la *sensibilisatrice* de Bordet ou le *fixateur* de Metchnikoff. Cette cytase, spécifique pour l'élément destiné à être phagocyté, serait sécrétée dans certaines conditions par les macrophages. L'action combinée de ces deux substances essentielles permettrait ainsi au grand mononucléaire, de digérer les éléments étrangers incorporés dans son protoplasma.

AUGMENTATION DES LYMPHOLEUCOCYTES AU MOMENT DE LA CRISE ET PENDANT LA CONVALESCENCE DANS LES DIVERSES MALADIES. — Le rôle de macrophage étudié expérimentalement chez les grands mononucléaires cadre bien avec l'augmentation qu'ils subissent en général dans les diverses affections au moment de la crise ou de la chute thermique, lorsque l'organisme a besoin de nombreux phagocytes pour détruire tous les déchets résultant de l'infection. Nous avons vu, en effet, dans notre chapitre sur la pathologie du lympholeucocyte que le chiffre total de ces éléments s'élève notablement au moment de la crise, dans la pneumonie; il dépasse souvent 1.200 éléments par mmc, à la défervescence de la fièvre typhoïde; il est également élevé dans la scarlatine, au moment de la chute thermique.

Nous avons vu aussi que dans les maladies intermittentes, comme le paludisme, l'augmentation des lympholeucocytes s'observe surtout pendant les périodes de rémission. Nous avons observé que, le plus souvent, les lympholeucocytes très abaissés dans la période caverneuse de la tuberculose, s'élèvent, au contraire, au-dessus du taux normal dans les formes satisfaisantes. Toutefois, nous avons eu le soin de faire remarquer que cette augmentation n'a rien d'absolu, et qu'il serait, par suite, imprudent de se baser uniquement sur l'élévation du taux des lympholeucocytes dans la tuberculose pour porter d'emblée un pronostic favorable.

L'augmentation des lympholeucocytes, nettement constatée au moment de la chute thermique dans les infections, s'observe aussi, la plupart du temps, au début de la convalescence. Peu apparente dans la pneumonie, elle

est au contraire très marquée à cette période, dans la fièvre typhoïde, la scarlatine et la rougeole. Nous avons fait remarquer que l'augmentation des lympholeucocytes est moins nette dans les formes graves de typhoïde, qui s'accompagnent de lésions intestinales profondes. Aussi, nous croyons pouvoir déduire de ces faits que l'augmentation des lympholeucocytes dans le sang, soit au moment de la crise, soit pendant la convalescence des maladies, peut être interprétée le plus souvent comme un phénomène de bon augure, indiquant la réaction de l'organisme et permettant, par suite, de porter un pronostic relativement favorable.

COÏNCIDENCE DE LA « LYMPHOLEUCOCYTOSE » AVEC L'ÉOSINOPHILIE. — Comme nous l'avons fait remarquer dans notre chapitre III, nous avons fréquemment observé la coïncidence de l'augmentation des lympholeucocytes ou « lympholeucocytose » dans le sang, avec celle des éosinophiles. Ce fait est surtout frappant dans la scarlatine, où le pourcentage des éosinophiles évolue presque parallèlement à celui des lympholeucocytes; il subit, en effet, une augmentation très nette au moment de la chute thermique et reste élevé pendant la convalescence. La constatation de l'éosinophilie à la période de guérison n'est d'ailleurs pas nouvelle et a été observée par beaucoup d'auteurs, qui attribuent, en général, à cette éosinophilie, tous les caractères d'un phénomène critique et de bon pronostic.

MONONUCLÉOSE ET IMMUNITÉ. — Les rapports de l'hyperleucocytose polynucléaire et de la mononucléose avec l'immunité ont été beaucoup discutés. Metchnikoff et son

école avaient soutenu la nécessité de l'hyperleucocytose polynucléaire dans la production de l'immunisation.

Plus récemment, P. Courmont, Nicolas et Prat montrèrent que « l'hyperleucocytose totale, ou simplement polynucléaire, n'est pas nécessaire pour l'immunisation ». Enfin, Bezançon et Labbé ont montré que la mononucléose s'observe surtout dans les maladies qui laissent après elle une immunité durable : coqueluche, oreillons, variole, typhoïde. Mais ces auteurs n'ont pas suffisamment précisé l'espèce cellulaire à laquelle est due cette mononucléose. Or, nous avons constaté que l'augmentation des lympholeucocytes est plus apparente dans la convalescence des maladies suivies d'immunité, comme la scarlatine, la typhoïde, la rougeole. Il semble donc qu'il y ait un certain rapport entre l'augmentation des grands mononucléaires et l'immunité. Ces faits s'expliquent, si l'on accepte avec Metchnikoff, que les macrophages sont la source principale des antitoxines qui confèrent l'immunisation.

SUBSTANCES FAVORISANT LA MONONUCLÉOSE. — Si la mononucléose est en rapport avec l'immunité, on conçoit immédiatement toute l'importance qu'il y aurait à la provoquer artificiellement. Plusieurs auteurs, en effet, ont montré qu'il était possible, par l'absorption de certaines substances, d'augmenter le nombre des mononucléaires. Metchnikoff et ses élèves, en particulier, par des injections de pilocarpine chez des animaux, ont pu provoquer de la mononucléose et favoriser ainsi la lutte contre des substances toxiques et infectieuses introduites ultérieurement. Il est aussi démontré actuellement que l'injection

de tuberculine favorise la mononucléose. L'utilité de l'iode dans certaines affections chroniques, comme la syphilis et la tuberculose, pourrait peut-être s'expliquer par l'action spécifique que ce métalloïde exerce sur le tissu lymphoïde et, par suite, sur les mononucléaires. Lortat et Jacob ont, en effet, montré que ce médicament agissait en activant la genèse des macrophages et en aidant ainsi l'organisme à se débarrasser des déchets cellulaires. Beredska a fait voir que la médication arsenicale favorisait aussi notablement l'augmentation du nombre des mononucléaires, d'où son utilité dans le traitement de la tuberculose et des diverses anémies.

La mononucléose constatée par tous ces auteurs n'est pas uniquement due à l'augmentation des grands mononucléaires. Cependant, il est permis de penser que dans le groupe des mononucléés, une part importante revient aux lympholeucocytes. Billet a, en effet, montré le rôle considérable que jouent ces cellules dans le paludisme et il a expliqué l'action spécifique de la quinine dans cette affection, par l'augmentation du nombre des grands mononucléaires, que provoque ce médicament.

Comme on le voit, la constatation du rapport de la mononucléose avec la réaction de l'organisme n'a pas seulement un intérêt théorique, puisqu'elle peut être l'origine de procédés thérapeutiques permettant d'augmenter artificiellement cette mononucléose et, par suite, les moyens de défense de l'organisme.

CONCLUSIONS

I. — Parmi les cellules blanches du sang, les formes granuleuses, représentées dans le sang normal par les polynucléaires granuleux (à grains α , ϵ , γ) sont actuellement bien différenciées. Il n'en est pas de même des formes non granuleuses ou répondant d'une manière plus générale au type « lymphoïde », dont la division et les rapports réciproques sont moins bien connus. Ces cellules lymphoïdes se réduisent dans le sang normal aux formes suivantes : 1° les lymphocytes vrais de petite et de grande taille ; 2° le lymphocyte leucocytoïde ; 3° le grand mononucléaire et le type de transition. Dans le sang pathologique (leucémies, surtout aiguës) s'observent, en outre, le grand-lymphocyte, soit typique, soit atypique (cellule de Rieder).

II. — Le grand mononucléaire et le type dit de transition, qui ne diffèrent que par la morphologie nucléaire, représentent, en réalité, une seule forme cellulaire. Il est dès lors légitime de les réunir sous la même dénomination : lympholeucocyte, splénocyte, grand monocyte, etc.

III. — Cette forme cellulaire du sang, qu'on a parfois rattachée à la série myéloïde, appartient en réalité à la série lymphoïde ; sa forme initiale est représentée par le lymphocyte vrai de grande taille, cellule assez rare dans le sang de l'adulte, et dont le grand mononucléaire et

le type de transition ne sont que des formes âgées. C'est ce groupe entier (lymphocyte de grande taille, grand mononucléaire et type de transition) que Pappenheim propose de désigner du nom générique de « grands monocytes ».

IV. — Le pourcentage du lympholeucocyte est, à l'état normal, de 2 à 5. Dans les états pathologiques, ce globule blanc ne montre jamais une prolifération intensive. Il augmente seulement au moment de la défervescence et de la convalescence des maladies infectieuses, concomitamment avec les polynucléaires éosinophiles. Il subit aussi une légère augmentation dans la plupart des états anémiques. Il est moins élevé, au contraire, à la période aiguë de la plupart des maladies infectieuses et dans les anémies graves, en particulier dans l'anémie de Biermer, où, parfois même, il disparaît totalement.

V. — La fonction la plus importante que l'on accorde au grand mononucléaire est celle de macrophage; les manifestations de cette phagocytose sont extrêmement restreintes dans le sang circulant; elles se passent surtout dans les milieux conjonctifs, où le grand mononucléaire trouve, après diapédèse, des conditions plus favorables à son activité.

Vu :

Le Président de la Thèse,
J. COURMONT.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Lyon, le 6 décembre 1910.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
P. JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et LœFER. — Les globules blancs dans le rhumatisme. (*Société de biologie*, 1900, p. 1029.)
- Les globules blancs dans la tuberculose. (*Société de biologie*, 1900, p. 1066.)
- BEREDSKA. — Leucocytose dans la diphtérie. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1898, p. 305.)
- BEZANÇON et LABBÉ. — *Traité d'Hématologie*, Paris 1904.
- BIEFFI U. et GALLI P. — Recherches sur le sang et les urines des nouveaux-nés et des nourrissons. (*J. de phys. et de path. gén.*, 1907, p. 741.)
- CARPI U. — Sul Valore pratico delle formule citologiche del sangue. Auto-Viassunti, vol. 5, n° 5. (*Fol. hæm.*, janvier 1910, 2^e partie, p. 33.)
- CHANTEMESSE et MILLET. — *Traité de médecine*, 2^e édition, t. II, art. « Fièvre typhoïde ».
- COURMONT J. et MONTAGARD. — La leucocytose dans la variole. (*Société de biologie*, 16 juin 1900, p. 583 et 30 juin 1900, p. 643.)
- La mononucléose de la variole chez l'enfant et chez l'adulte. (*J. de phys. et de path. gén.*, 1900, p. 557.)
- La leucocytose de la vaccine chez l'homme et chez la génisse. (*J. de phys. et de path. gén.*, t. III, janvier 1901, p. 63.)
- COURMONT J., MONTAGARD et PÉHU. — La leucocytose dans la rougeole. (*Société médicale des hôpitaux*, 26 juillet 1901.) (*Société médicale des hôpitaux*, 26 juillet 1901.)
- COURMONT P. — Pathologie générale.
- COURMONT P. et BARBAROUX. — Leucocytose et polynucléaires dans la fièvre typhoïde. (*Société de biologie*, 1900, p. 766; *Journal de phys. et de path. gén.*, juillet 1900; *Bull. de la Soc. de biologie*, 1899.)
- DOMINICI. — Polynucléaires et macrophages. (*Archives de méd. exp.*, 1902.)
- EHRlich. — La leucocytose. (Rapport présenté au XIII^e Congrès international de médecine, Paris 1900; compte rendu de la section d'anat. path.)

ETIENNE. — Action de la tuberculine sur les mononucléaires chez les tuberculeux âgés. (*Soc. de biologie*, 3 avril 1909.)

FERRATA. — Sui globuli blanchi mononucleai. (*Archivio per le scienze mediche*, 1906.)

— Ueber die plasmosomischen Körper und über eine metachromatische Färbung des Protoplasmas der uninucleären Leukocyten in Blut und in den blutbildenden Organen. (Extr. du *J. de physiologie et path. gén.*, 1907, p. 556.)

— Einige neue Feststellungen über die Vorstufen der Granulocyten. (*Fol. hæm.*, Juni 1910, 1 Teil : *Archiv.*)

HAYEM. — Note sur l'état du sang dans un cas de lymphocytémie vraie. (*Société de biologie*, 1^{er} décembre 1900.)

HAYEM et LION. — A propos de 3 cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires. (*Soc. méd. hôpitaux*, 9 mars 1900, p. 258.)

JOLLY. — Recherches sur la valeur morphologique et la signification des différents types de globules blancs. (*Archives de méd. expér.*, juillet et septembre 1898, pp. 546 et 616.)

— Les globules blancs du sang dans les états morbides. La leucocytose. (Rapport présenté au XIII^e Congrès international de médecine, Paris, 1900.; compte rendu de la Section d'anat. path., p. 266.)

— Sur quelques points de la morphologie des leucocytes. (*Soc. de biologie*, 8 juin 1901, p. 613.)

LACAPÈRE. — Le macrophage : étude biologique et physiologique. (Thèse de Paris, 1902.)

LÉGER André et Marcel. — Contribution à l'hématologie de la lèpre. (*Bulletin de la Société de path. exotique*, t. I, n^o 8, 1908.)

LEVADITI. — Le leucocyte et ses granulations (1902).

LERREDE et LÈPER. — L'équilibre leucocytaire. (*Presse médicale*, 1899.)

LÈPER. — Leucocytes et équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche aiguë. (*Arch. de méd. exp.*, 1899.)

LOMBARD. — Contribution à l'étude physiologique du leucocyte. (Th. de Paris, 1900-1901, n^o 346.)

MARIE RASKIN. — Ueber den feineren Bau der Lymphocyten und verwandter Blutzellen. (*Fol. hæm.*, janvier 1900, 1 Teil : *Archiv.*, p. 123.)

METCHNIKOFF. — L'état actuel de la question de l'immunité. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1894.)

— Leçons sur l'immunité.

MEUNIER. — De la leucocytose dans la coqueluche. (*Société de biologie*, 22 janvier 1898, p. 103; *Archives de méd. des enfants*, avril 1898, p. 193.)

MICHAELIS. — I leucociti del sangue umano in condizioni normali e patologische. (*Rivista critica medica*, 1905-1906.)

NICOLAS et P. COURMONT. — Etude sur la leucocytose dans l'intoxication et l'immunisation expérimentales par la toxine diphtérique. (*Archiv. de méd. exp.*, 1897, p. 737; *Soc. de biologie*, 2 juillet 1898.)

NICOLAS, P. COURMONT et RAT. — Sur la leucocytose totale et polynucléaire dans l'immunisation expérimentale par la toxine diphtérique. (*J. de phys. et de path. gén.*, novembre 1900, p. 973.)

NOEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. (Leipzig, 1908.)

OELNITZ (Michel d'). — La leucocytose dans la tuberculose et spécialement dans plusieurs formes de tuberculose infantile. (Th. Paris, 1903-1904, n° 92.)

PAPPENHEIM A. — *Fol. hæm.*, janvier 1906, n° 76, p. 32; janvier 1908.)

— Sur le grand mononucléaire non granulé. (*Fol. hæm.*, vol. VI, 1908, pp. 217-222.)

— Atlas der menschlichen Blutzellen (1905).

— Die ärtliche Bewertung der verschiedenen hierüber vertretenen Richtungen und ihre historische Entwicklung (Sonderdruck aus *Ergebnisse der wissenschaftlichen Medizin*. (Mars 1910, Cahier 6, p. 226.)

— Bemerkungen über artliche Unterschiede und die gegenseitigen genetischen Beziehungen zwischen den verschiedenen lymphoiden Zellformen des Blutes. (*Foll. hæm.*, avril 1910, 1 Teil: *Archiv.*)

— Über die Azurkörnung in den lymphoiden Blutzellen. (*Fol. hæm.*, juin 1910.)

PAPPENHEIM et FERRATA. — Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes mit spezieller Berücksichtigung der grossen Mononukleären des Normalblutes und ihrer Beziehung zu Lymphocyten und myeloischen Lymphoidzellen. (*Fol. hæm.*, septembre 1910, 1 Teil, *Archiv.*, p. 78.)

- PATELLA. — Les leucocytes non granuleux du sang. (*Province méd.* 1906, p. 525.)
- La genesi endotheliale dei leucociti mononucleati del sangue. (*Siena*, 1907.)
- La genèse endothéliale des leucocytes mononucléaires du sang. (*Nièvre*, 1910; *Semaine médicale*, juin 1910, p. 287.)
- PATER. — Sur le diagnostic hématologique des fièvres éruptives et des érythèmes qui les simulent. (*Archiv. méd. exp.*, 1909, pp. 501-576.)
- RENAUT. — Traité d'histologie pratique.
- RENAUD. — Leucocytose dans la rougeole. (Thèse 1900.)
- REY. — La leucocytose dans la rougeole. (Th. 1899.)
- RIEUX J. — L'hématopoïèse, d'après les données actuelles. (*Archiv. mal. cœur*, janvier 1910.)
- Du grand mononucléaire du sang et de ses variations dans les états pathologiques. (*Fol. hœm.*, 1 Teil, Band X, novembre 1910.)
- Précis d'hématologie et de cytologie. (Coll. Testut-Doin, 1911.)
- SACQUÉPÉE. — Oreillons et mononucléose. (*Archiv. méd. enf.*, 1902.)
- SCHIFONE GUGLIELMO. — Contributo a la morfologica comparata dei leucociti vertebrati i mammiferi e ucelli. (*J. de phys. et path. gén.*, 1907, p. 938.)
- SPADARO. — Mononucléose, endotheliose, lymphocytose. (Milan, 1908.)
- STIÉNON. — La leucocytose dans la pneumonie. (*Annales de la Société royale des sciences méd. et nat.*, Bruxelles 1896.)
- TÜRK. — Über Regeneration des Blutes unter normalen und krankhaften Verhältnissen. (*Centralblatt für allgemeine Path.* 1908, pp. 895-909.)
- VINCENT (H.). — Contribution à l'étude du processus leucocytaire dans la malaria. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 891.)
- WEIL E. — Le sang et les organes hématopoïétiques dans la variole. (Th. 1901.)
- WIDAL et MERKLEN. — Leucémie lymphocytaire. (*Soc. méd. hôp.*, mars 1900.)
- WOLFF et MICHAELIS. — Über Granula in Lymphocyten. (*Virchow's Archiv. Bol.*, 1902.)

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION.....	3
CHAPITRE PREMIER. — Généralités sur les globules blancs et leurs genèse.....	5
CHAPITRE II. — Morphologie du grand mononucléaire....	49
CHAPITRE III. — Proportion du lympholeucocyte à l'état normal et dans les divers états pathologiques....	28
CHAPITRE IV. — Origine du grand mononucléaire.....	51
CHAPITRE V. — Physiologie du grand mononucléaire.....	77
CONCLUSIONS.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	89
TABLE DES MATIÈRES.....	91

